

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Máster en Ciencias Odontológicas

**Análisis de los cambios óseos de los maxilares en
niños con Osteogénesis Imperfecta (OI) en
tratamiento con antirresortivos.**

Alumno: Lara García Boedo

Tutor: Prof. Dr. Manuel Joaquín De Nova García

Madrid, 2020



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Odontología

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
VISTO BUENO DEL TUTOR
MASTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

El profesor/a tutor

Nombre y apellidos:	MANUEL JOAQUÍN DE NOVA GARCÍA
---------------------	-------------------------------

del alumno/a

Nombre y apellidos	LARA GARCÍA BOEDO
--------------------	-------------------

encuadrado en la línea de investigación

DESARROLLO OROFACIAL Y PROTOCOLOS DE ATENCIÓN EN NIÑOS CON NECESIDADES ESPECIALES

DA EL VISTO BUENO

para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS ÓSEOS DE LOS MAXILARES EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI) EN TRATAMIENTO CON ANTIRRESORTIVOS.

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En MADRID, a 1 de SEPTIEMBRE de 2020.

Fdo: el profesor/a

El presente Visto Bueno se debe acompañar del Trabajo de Investigación en formato electrónico y tres copias en papel

MÁSTER EN: CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)

CENTRO: Facultad de Odontología

ESTUDIANTE DE MÁSTER: Lara García Boedo

TUTOR/ES DEL TFM: Manuel Joaquín De Nova García

TÍTULO DEL TFM: "Análisis de los cambios óseos en los maxilares en niños con Osteogénesis Imperfecta (OI) en tratamiento con antirresortivos".

FECHA DE PRIMERA MATRÍCULA: Julio 2019

FECHA DE SEGUNDA MATRÍCULA (en caso de producirse):

1. Objeto

El presente documento constituye un compromiso entre el estudiante matriculado en el Máster en Ciencias Odontológicas

y su Tutor/es y en el que se fijan las funciones de supervisión del citado trabajo de fin de máster (TFM), los derechos y obligaciones del estudiante y de su/s profesor/es tutor/es del TFM y en donde se especifican el procedimiento de resolución de potenciales conflictos, así como los aspectos relativos a los derechos de propiedad intelectual o industrial que se puedan generar durante el desarrollo de su TFM.

2. Colaboración mutua

El/los tutor/es del TFM y el autor del mismo, en el ámbito de las funciones que a cada uno corresponden, se comprometen a establecer unas condiciones de colaboración que permitan la realización de este trabajo y, finalmente, su defensa de acuerdo con los procedimientos y los plazos que estén establecidos al respecto en la normativa vigente.

3. Normativa

Los firmantes del presente compromiso declaran conocer la normativa vigente reguladora para la realización y defensa de los TFM y aceptan las disposiciones contenidas en la misma.

4. Obligaciones del estudiante de Máster

- Elaborar, consensuado con el/los Tutor/es del TFM un cronograma detallado de trabajo que abarque el tiempo total de realización del mismo hasta su lectura.
- Informar regularmente al Tutor/es del TFM de la evolución de su trabajo, los problemas que se le planteen durante su desarrollo y los resultados obtenidos.
- Seguir las indicaciones que, sobre la realización y seguimiento de las actividades formativas y la labor de investigación, le hagan su tutor/es del TFM.
- Velar por el correcto uso de las instalaciones y materiales que se le faciliten por parte de la Universidad Complutense con el objeto de llevar a cabo su actividad de trabajo, estudio e investigación.

5. Obligaciones del tutor/es del TFM

- Supervisar las actividades formativas que desarrolle el estudiante; así como desempeñar todas las funciones que le sean propias, desde el momento de la aceptación de la tutorización hasta su defensa pública.
- Facilitar al estudiante la orientación y el asesoramiento que necesite.

6. Buenas prácticas

El estudiante y el tutor/es del TFM se comprometen a seguir, en todo momento, prácticas de trabajo seguras, conforme a la legislación actual, incluida la adopción de medidas necesarias en materia de salud, seguridad y prevención de riesgos laborales.

También se comprometen a evitar la copia total o parcial no autorizada de una obra ajena presentándola como propia tanto en el TFM como en las obras o los documentos literarios, científicos o artísticos que se generen como resultado del mismo. Para tal, el estudiante firmará la Declaración de No Plagio del ANEXO I, que será incluido como primera página de su TFM.

7. Procedimiento de resolución de conflictos académicos

En el caso de producirse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso a lo largo del desarrollo de su TFM, incluyéndose la posibilidad de modificación del nombramiento del

tutor/es, la coordinación del máster buscará una solución consensuada que pueda ser aceptada por las partes en conflicto. En ningún caso el estudiante podrá cambiar de Tutor directamente sin informar a su antiguo Tutor y sin solicitarlo oficialmente a la Coordinación del Máster.

En el caso de que el conflicto persista se gestionará según lo previsto en el SGIC de la memoria verificada.

8. Confidencialidad

El estudiante que desarrolla un TFM dentro de un Grupo de Investigación de la Universidad Complutense, o en una investigación propia del Tutor, que tenga ya una trayectoria demostrada, o utilizando datos de una empresa/organismo o entidad ajenos a la Universidad Complutense de Madrid, se compromete a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el Tutor/es del TFM o de cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado le proporcionen así como a emplear la información obtenida, exclusivamente, en la realización de su TFM.

Asimismo, el estudiante no revelará ni transferirá a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la tutela del TFM, información del trabajo, ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado sin haber obtenido, de forma expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Tutor del TFM.

9. Propiedad intelectual e industrial

Cuando la aportación pueda ser considerada original o sustancial el estudiante que ha elaborado el TFM será reconocido como cotitular de los derechos de propiedad intelectual o industrial que le pudieran corresponder de acuerdo con la legislación vigente.

10. Periodo de Vigencia



Este compromiso entrará en vigor en el momento de su firma y finalizará por alguno de los siguientes supuestos:

- Cuando el estudiante haya defendido su TFM.
- Cuando el estudiante sea dado de baja en el Máster en el que fue admitido.
- Cuando el estudiante haya presentado renuncia escrita a continuar su TFM.
- En caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la normativa reguladora de los Estudios de Posgrado de la Universidad Complutense.

La superación académica por parte del estudiante no supone la pérdida de los derechos y obligaciones intelectuales que marque la Ley de Propiedad Intelectual para ambas partes, por lo que mantendrá los derechos de propiedad intelectual sobre

su trabajo, pero seguirá obligado por el compromiso de confidencialidad respecto a los proyectos e información inédita del tutor.

Firmado en Madrid, a 1 de Septiembre de 20 20

<p>El estudiante de Máster</p>  <p>Fdo.:</p> <p>Lara García Boedo</p>	<p>El Tutor/es</p>  <p>M Joaquín de Nova García</p> <p>Fdo.:</p> <p>Firmado por DE NOVA GARCIA MANUEL JOAQUIN - DNI 70637435L el día</p>
---	---

SR. COORDINADOR DEL MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

ANEXO I: DECLARACIÓN DE NO PLAGIO

D./Dña. Lara García Boedo
con NIF 53303407X, estudiante de Máster en la Facultad de
Odontología de la Universidad Complutense de Madrid en el
curso 2019 -2020, como autor/a del trabajo de fin de máster titulado
"Análisis de los cambios óseos en los maxilares en niños con Osteogénesis
Imperfecta (OI) en tratamiento con antirresortivos".
y presentado para la obtención del título correspondiente, cuyo/s tutor/ es/son:
Manuel Joaquín De Nova García

DECLARO QUE:

El trabajo de fin de máster que presento está elaborado por mí y es original. No copio, ni utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones de cualquier obra, artículo, memoria, o documento (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Así mismo declaro que los datos son veraces y que no he hecho uso de información no autorizada de cualquier fuente escrita de otra persona o de cualquier otra fuente. De igual manera, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

En Madrid, a 1 de Septiembre de 20 20



Fdo.: Lara García Boedo

Esta DECLARACIÓN debe ser insertada en primera página de todos los trabajos fin de máster conducentes a la obtención del Título.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de una u otra forma han colaborado en la realización del presente trabajo de investigación.

Al Dr. Manuel Joaquín de Nova García, director y tutor de este trabajo. Por su paciencia y apoyo, dedicación y tiempo, experiencia y buenos consejos. Gracias por depositar en mí su confianza para la realización de este trabajo.

A la Dra. Nuria Gallardo, subdirectora del Máster de Odontopediatría de la UCM, y a la Dra. María Rosa Mourelle Martínez, profesora del Máster de Odontopediatría de la UCM y Vicedecana de la Facultad de Odontología de la UCM, por acompañarme durante este difícil camino, dedicarme su tiempo y apoyo en todo momento, tanto en el ámbito profesional como en el personal.

A todos los profesores y compañeros del Máster de Odontopediatría que han colaborado de forma más o menos directa, y me han apoyado en la realización de esta investigación.

A mis compañeras y amigas, en especial a Tania, mi apoyo indispensable, por aguantarme con mis agobios todas las tardes y estar ahí a mi lado en todo momento.

A Ángel, mi mitad, por su comprensión y paciencia, por creer siempre en mí y apoyarme en todas las decisiones que he tomado, por estar siempre a mi lado.

A mi hermana Tania y a mi padre Robert, por todo su cariño y ánimo constantemente.

A mi abuela, uno de los pilares de mi vida, mi gran ejemplo a seguir.

Y, sobre todo, a mi madre, el otro pilar más importante de mi vida, por su amor incondicional, paciencia y apoyo en todos mis proyectos personales y profesionales. Sin su ayuda, en todos los ámbitos, no sería nada de lo que soy. Todos mis esfuerzos y lo que

he conseguido a lo largo de los años son basados en la educación y los valores que me habéis enseñado abuela y tu.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	11
ASPECTOS GENERALES DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI).....	12
Definición.....	12
Epidemiología.....	12
Etiopatogenia.....	13
Clasificación.....	15
Diagnóstico.....	17
Tratamiento.....	18
CARACTERÍSTICAS CRANEOFACIALES DE LA OI.....	22
ANTECEDENTES	26
JUSTIFICACIÓN	32
HIPÓTESIS.....	34
OBJETIVOS	36
MATERIAL Y MÉTODO	38
MUESTRA DE ESTUDIO	39
MUESTRA CONTROL	41
ASPECTOS ÉTICOS.....	43
DISEÑO DEL ESTUDIO: ESTUDIO ANALÍTICO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO.	43
VARIABLES	44
RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN	46
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	47
DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	48
RESULTADOS.....	49
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA	50
DESCRIPTIVA GENERAL DE LOS PARÁMETROS RECOGIDOS	52
RELACIÓN ENTRE LA DIMENSIÓN FRACTAL (FD) Y EL ANCHO CORTICAL MANDIBULAR (MCW)	55
DIFERENCIAS DEBIDAS A LA PRESENCIA DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA.....	57
DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DEL GRADO DE SEVERIDAD DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	59
DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DE LA CANTIDAD DE INGESTA DE CICLOS DE FÁRMACO	60
DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DEL GÉNERO Y EDAD	62
<i>Diferencias en función del género</i>	62
<i>Diferencias en función de la edad</i>	63
DISCUSIÓN.....	64
CONCLUSIONES	71
BIBLIOGRAFÍA	73
ANEXOS	80
ANEXO 1. COLABORACIÓN FUNDACIÓN AHUCE.....	81
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.	82
ANEXO 3. COMITÉ DE ÉTICA.	83

INTRODUCCIÓN

ASPECTOS GENERALES DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI)

Definición

La Osteogénesis Imperfecta (OI), también conocida como “Enfermedad de los huesos de cristal”, es un trastorno hereditario congénito, debida a una alteración en la síntesis de colágeno (formación insuficiente o defectuosa), que se caracteriza como pérdida de la masa ósea (osteopenia) y un aumento en la fragilidad ósea tras un traumatismo mínimo o sin causa conocida aparentemente, que causa una morbilidad significativa debido al dolor, la inmovilidad, las deformidades esqueléticas (huesos largos y espina vertebral) y la deficiencia de crecimiento. Además, como manifestaciones extraesqueléticas, se encuentran asociadas escleróticas azules o grises azuladas, dentinogénesis imperfecta, baja estatura, sordera progresiva prematura, hipermovilidad articular y problemas colaterales y respiratorios (1–9).

Epidemiología

No se puede establecer la incidencia exacta de la Osteogénesis Imperfecta, debido a la amplia variabilidad clínica en su presentación y a la identificación de variantes nuevas de genes relacionados con la OI, mutaciones nuevas. Debido a esto, numerosos individuos levemente afectados o aparentemente asintomáticos presentan un espectro clínico más amplio que abarca desde la baja masa ósea y la osteoporosis de aparición temprana hasta la Osteogénesis Imperfecta perinatal letal y deformación progresiva (10–12).

La incidencia estimada de Osteogénesis Imperfecta es de aproximadamente 1:10.000 y 1:15.000 nacimientos, según estudios realizados en Europa y EEUU, afectando por igual ambos sexos, razas y grupos étnicos, catalogados dentro del grupo de enfermedades raras (1,4,7,11–15).

Según los datos ofrecidos por la AHUCE (Asociación Nacional Huesos de Cristal) y la AMOI (Asociación Madrileña Osteogénesis Imperfecta) en 2013, se estima que solo un 0,008% de la población mundial se encuentra afectada por la OI. Es decir, hoy en día hay unos 0,5 millones de personas afectadas por OI en el mundo. Los datos aportados de

la población española indican que podría haber un mínimo de 2.700 afectados por algunos de los tipos de OI (11).

Se ha realizado un estudio epidemiológico recientemente en la Comunidad de Valencia, donde se registraron una prevalencia de OI de 0,29 por 10.000 habitantes, lo que supone un valor inferior al que estima la Asociación de Huesos de Cristal en España de 0,6-1 por cada 10.000 habitantes (16).

Etiopatogenia

La Osteogénesis Imperfecta es un trastorno del tejido conectivo genéticamente hereditario, un desorden heterogéneo que afecta a la producción del colágeno, principalmente el tipo I. Estos desordenes incluyen anomalías en la estructura o cantidad de colágeno fundamentalmente, asimismo también presentan modificaciones postranscripcionales que pueden ser del plegamiento, transporte intracelular o su incorporación en la matriz ósea (11,17,18)

Se estima que alrededor del 85% de los casos de OI son causados por mutaciones autosómicas dominantes en los genes COL1A1 o COL1A2, en los cromosomas 7 y 17 respectivamente, lo que resulta en una producción reducida o formación anormal del colágeno tipo I, y por lo tanto conduce a fragilidad ósea. Las principales mutaciones en COL1A1 o COL1A2 con mayor frecuencia son sustituciones de glicina en la repetición del colágeno GlyXY, causando defectos estructurales en la triple hélice de colágeno normal, dando como resultado una OI moderada, grave o letal (1,5,6,10,14,15,15).

Los casos restantes son autosómicos recesivos, causados por variantes patogénicas en genes no colagenosos, que codifican proteínas involucradas en la biosíntesis del colágeno, o factores de transcripción y moléculas de señalización relacionados con la diferenciación y mineralización de las células óseas (osteoblastos) (4,5,10,12,19).

A principios de la década de 1980, la OI se asoció con alteraciones del colágeno tipo I. A partir de 2006, científicos identificaron nuevos genes responsables de formas raras de la OI; las proteínas resultantes de estos genes interactúan con el colágeno, produciendo alteraciones del mismo y generando OI (10,12,14).

El colágeno tipo I es un componente estructural de la matriz extracelular ósea del tejido conectivo, cuya principal función es proporcionar soporte y resistencia a la tracción de tejidos. Se trata de una molécula helicoidal triple sintetizada como procolágeno a partir de dos genes, COL1A1 y COL1A2, y se ensambla como un heterotrímero, compuestos por dos cadenas alfa (dos $\alpha 1$ y una $\alpha 2$). Estas cadenas peptídicas de procolágeno sufren amplias modificaciones postraduccionales (hidroxilación de residuos específicos de prolina y lisina, y glicosilación de hidroxilisinas) en el retículo endoplasmático durante la síntesis de la cadena y la formación de la hélice (5,6,11,14).

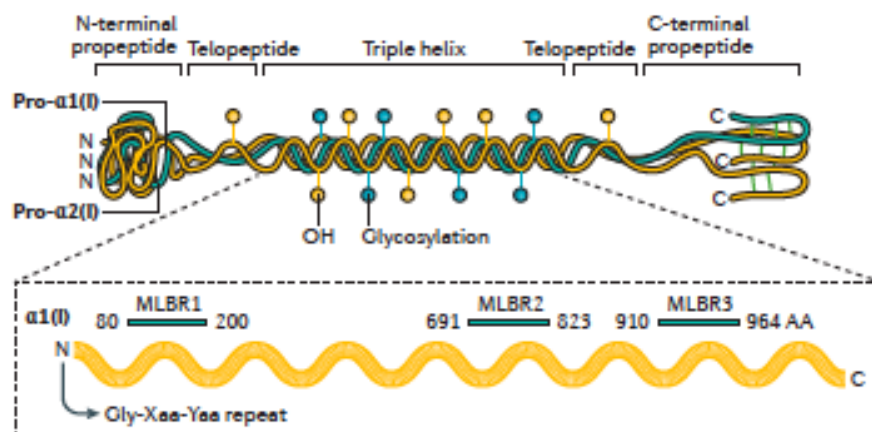


Figura 1. Estructura del colágeno. Tomado de Marini y colaboradores (14).

En la OI tipo I existe una reducción cuantitativa del colágeno, mientras que en la OI tipo II, III y IV el defecto es principalmente de forma cualitativa (defectos estructurales del colágeno). Esto ocurre porque en la OI de tipo I la mutación surgida es un alelo nulo de COL1A1 y la cadena de procolágeno se degrada intracelularmente, permitiendo solo la secreción de cadenas de procolágeno normal, pero un 50% de la cantidad normal, esto conlleva a una haploinsuficiencia del colágeno tipo I, y se ve a menudo en OI tipo I leve. Los tipos II, III y IV de OI son producto de los cambios en la estructura de la cadena de colágeno provocando retraso en el plegamiento de la proteína, sobremodificación y disminución de la calidad del colágeno (20,21).

Durante los últimos tiempos, se han producido avances genéticos que han permitido contemplar nuevas mutaciones (no menos de 15 genes) relacionadas con los diferentes tipos clínicos de OI, que pueden variar según la clasificación.

Clasificación

En 1979 Sillence y colaboradores (3) propusieron una clasificación numérica de la OI en 4 tipos (tabla 1), basándose en criterios clínicos, radiográficos y genéticos de los pacientes. En esta clasificación se distinguía entre:

- Tipo I. Leve, con esclerótica azul y herencia autosómica dominante.
- Tipo II. Letal perinatal, con herencia autosómica recesiva.
- Tipo III. Progresivamente deformante, con herencia autosómica recesiva.
- Tipo IV. Moderadamente grave, esclerótica normal y de herencia dominante.

Tipo OI	Severidad clínica	Características	Herencia
OI Tipo I	Leve	Esclerótica azul, pérdida auditiva presenil y fragilidad ósea de grado variable entre leve a moderadamente severa.	Autosómica dominante
OI Tipo II	Letal perinatal	Fragilidad ósea extremadamente severa y costillas deformadas. Asociada a mortalidad perinatal.	Autosómica recesiva
OI Tipo III	Deformación progresiva	Manifestación clínica y radiográfica variable. Esclerótica normal, fragilidad ósea variable entre moderada-severa a severa y deformidad ósea severa en huesos largos y columna vertebral-	Autosómica recesiva
OI Tipo IV	Moderadamente grave	Esclerótica normal y fragilidad ósea, con deformidad severa de los huesos largos y columna vertebral.	Autosómica dominante

Tabla 1. Clasificación clínica-radiográfica de la OI. Tomada de Sillence y colaboradores (3) y Álvarez y colaboradores (1).

La clasificación de la OI ha sido debatida en los últimos años debido al descubrimiento de varios genes, incluidos aquellos que no son colágeno y pueden causar enfermedad. Debido a que los pacientes no siempre encajaban en un grupo determinado por presentar una amplia heterogeneidad clínica, múltiples autores han publicado diferentes modificaciones de la clasificación de Sillence a lo largo de los años. En el año 2004, Rauch y Glorieux (5,9,10) publicaron una clasificación de Sillence extendida, en la que incluía los tipos V, VI y VII.

Progresivamente ha sido ampliada para acoger los nuevos tipos, numerándolos sucesivamente en la clasificación. Esta clasificación ampliada albergará factores histológicos, herencia y hallazgos genéticos.

A pesar de este descubrimiento, se recomienda seguir utilizando la clasificación de Sillence para OI, basada en características fenotípicas de enfermedad y genética molecular, universalmente aceptada (5,7,8).

En 2011 Forlino y colaboradores (4) proponen una nueva clasificación que atribuye los tipos genéticos en base a las alteraciones de los mecanismos metabólicos.

Tipo de Osteogénesis Imperfecta	Herencia	Fenotipo	Gen Defectuoso
Tipos clásicos de Sillence			
I	AD	Leve	Alelo COL1A1 nulo
II	AD	Letal	COL1A1 o COL1A2
III	AD	Deformidad Progresiva	COL1A1 o COL1A2
IV	AD	Moderado	COL1A1 o COL1A2
Etiología desconocida			
V	AD	Histología distintiva	IFITM5
Defectos de mineralización			
VI	AR	Defectos de mineralización Histología distintiva	SERPINF1
Defectos en la 3-hidroxilación			
VII	AR	Severo (hipomórfico) Letal	CRTAP
VIII	AR	Severo o Letal	LEPRE1
IX	AR	Moderado o Letal	PPIB
Defectos en las chaperonas			
X	AR	Severo o Letal	SERPINH1
XI	AR	Deformidad progresiva (Síndrome de Bruck 1)	FKBP10
Tipos de osteogénesis imperfecta no clasificadas u otros desórdenes del colágeno			
Síndrome de Bruck 2	AR	Contracturas Articulares	PLOD2

Enfermedad de Caffey	AD	Hiperostosis Cortical	COL1A1
Maduración osteoblástica defectuosa	AR	Moderado	SP7

Tabla 2. Clasificación de la Osteogénesis Imperfecta modificada por Forlino y colaboradores.
Abreviaciones: AD, Autosómica Dominante; AR, Autosómica Recesiva.

Diagnóstico

El diagnóstico preliminar se basa fundamentalmente en los hallazgos clínicos y radiográficos. Dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad del paciente y la heterogeneidad de las presentaciones, las manifestaciones de la enfermedad serán variables. Los factores de sospecha de la OI suelen ser las fracturas por traumatismos leves, déficit en el crecimiento y deformidad ósea en huesos largos (4,14,15).

Las manifestaciones clínicas, esqueléticas y no esqueléticas, principales son (5,11,15):

- Fragilidad ósea y deformidades óseas (extremidades superiores, inferiores, columna, pecho y cráneo como macrocefalia o pectus excavatum)
- Facies aplanada y triangular
- Escleróticas azules o grises
- Pérdida auditiva temprana (1º y 2º década de la vida)
- Sordera progresiva, habitualmente en la edad adulta (entre la 2º y 4º década)
- Estatura baja
- Dentinogénesis Imperfecta y otras manifestaciones orales
- Aparición frecuente de hematomas (fragilidad vascular)
- Deterioro función pulmonar
- Músculos débiles
- Hiperlaxitud de los ligamentos y de la piel
- Escoliosis o cifosis
- Tendencia al estreñimiento
- Sudoración excesiva
- Tiempo de sangrado prolongado (alteración función plaquetaria)
- Aumento de frecuencia cardíaca y respiratoria

- Aumento de temperatura corporal e intolerancia al calor

El problema radica en que no existe un acuerdo en los criterios mínimos para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

El examen radiográfico revelará frecuentemente osteopenia generalizada y combinación de arqueamiento de huesos largos, ápex torácico estrecho, y compresión vertebral. Es necesario recurrir en múltiples ocasiones a la densitometría de doble haz de rayos X (DEXA), que es una técnica objetiva y precisa para determinar la DMO, especialmente en niños por la baja exposición y rapidez del procedimiento. El DEXA se considera un método eficaz para determinar la DMO de estos pacientes antes del inicio del tratamiento, y monitorizar la respuesta del mismo (1,4,14,19).

Asimismo, se han observado anomalías de la base del cráneo y de la unión cráneo-cervical, con un rango de prevalencia que oscila hasta el 37% de los casos (5).

En ocasiones es posible realizar un diagnóstico prenatal de OI mediante ecografía perinatal, que permite detectar posibles fracturas e incurvaturas de los miembros alrededor de la 16ª semana de gestación.

En algunos casos para confirmar la sospecha del diagnóstico son necesarias pruebas genéticas como el análisis del ARN y proteico, o el análisis del genoma del ADN, capaces de identificar mutaciones y que puede detectar hasta el 90% de las mutaciones en el colágeno tipo 1. El resultado positivo de este análisis confirmaría el diagnóstico de OI, aunque si el resultado es negativo, indicaría que no se ha detectado la mutación (9).

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, no existe terapia curativa, sino de apoyo por lo que requiere de una estrategia de tratamiento multidisciplinar, variada e individualizada según la severidad de la OI, grado de discapacidad y edad del individuo (17,18).

Por lo tanto, los objetivos terapéuticos de la osteogénesis imperfecta incluyen prevenir y disminuir la incidencia de fracturas, mejorar el dolor y promover el crecimiento y aumentar la resistencia ósea, mayor movilidad y la independencia funcional. La

atención multidisciplinaria combina desde la fisioterapia, rehabilitación, cirugía ortopédica y tratamiento farmacológico como base, a otras especialidades como tratamiento odontológico basadas en los síntomas y complicaciones existentes (12).

La terapia física y la rehabilitación son los pilares de la terapia. Debe comenzar lo más tempranamente posible en los niños con OI, para promover el desarrollo y la función motora, aumentar la resistencia y aliviar el dolor, muy importante en esta etapa de los pacientes. Además, también contribuye a evitar la tendencia a la osteopenia y a las fracturas repetitivas, así como en la recuperación de los procedimientos quirúrgicos (4,9,12,18). Los pacientes con OI tipo I presentan una disminución significativa del rango de movilidad articular, especialmente en los miembros inferiores, mientras que los tipos III y IV tienen limitaciones motoras más graves que no cambian con el tiempo. Los pacientes infantiles con OI tipo I no tenían manifestaciones cardíacas o pulmonares en reposo, mientras que aquellos con tipo III o IV tenían reducida la tolerancia al ejercicio así como la fuerza muscular, contribuyendo a una mayor fatiga durante las actividades de la vida cotidiana (11).

La cirugía ortopédica es vital en el tratamiento a largo plazo de la OI y es suplementaria a la rehabilitación física. La cirugía permite mantener la alineación conseguida con las osteotomías realizadas en un hueso largo y aumentar la resistencia mecánica del hueso al sumarle la del clavo, evitando la tendencia a la osteoporosis, a la deformidad ósea progresiva y a las fracturas. Así se permiten la marcha y la utilización precoz del miembro operado, permitiendo una función adecuada. Actualmente se utilizan dos tipos de clavos: sólidos o telescópicos, y dentro de los telescópicos, disponemos de los sistemas intramedulares telescópicos de Fassier-Dubai y los clavos intramedulares telescópicos de Sheffield que son una nueva versión de los clavos de Dubow-Baile que permiten la inmovilización de los clavos largos tras los procedimientos de osteotomía (4,11).

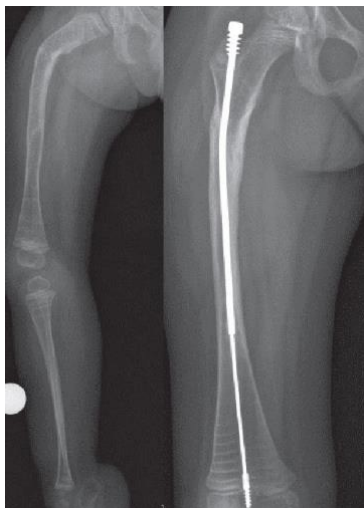


Figura 2. Antes y después del enclavamiento intramedular en el fémur de un paciente con OI. Tomado de Gutiérrez-Díez y colaboradores (11).

El tratamiento farmacológico va encaminado principalmente a reducir la actividad osteoclástica y a favorecer la formación ósea, ya que se ha demostrado que la OI se asocia al aumento de la actividad osteoclástica y una reducción en la formación de hueso (11).

Para reducir la actividad osteoclástica, se utilizan fundamentalmente los bifosfonatos, y con menor frecuencia los inhibidores del RANKL y los inhibidores de Catk.

Los bifosfonatos orales e intravenosos son actualmente la terapia farmacológica más prometedora y se usan de manera rutinaria para la OI ya que múltiples estudios han demostrado mejoras en la densidad ósea mineral (DMO) en pacientes con OI. Son análogos estables del pirofosfato que actúan inactivando osteoclastos, células que descomponen el tejido óseo inhibiendo la resorción ósea. Existen dos tipos de bifosfonatos: nitrogenados y no nitrogenados. Los bifosfonatos nitrogenados interrumpen la función de los osteoclastos, interviniendo en la supervivencia y dinámica del citoesqueleto. Mientras que los bifosfonatos no nitrogenados inician la apoptosis de los osteoclastos (4,12,17,22–24).

Los bifosfonatos nitrogenados (pamidronato, alendronato, risedronato y ácido zoledrónico) son fármacos antirresortivos que se utilizan fundamentalmente como pilar de atención farmacológica en pacientes pediátricos con OI. Se han observado efectos positivos en la histología del hueso de estos pacientes como el aumento de trabéculas y engrosamiento cortical, e incluso mejoras en la geometría vertebral aunque no se han demostrado efectos en la disminución de fracturas en los huesos largos. Los estudios en

pacientes infantiles han evidenciado que los beneficios máximos ocurren entre los 2-4 primeros años del tratamiento. Los fármacos más utilizados en la población infantil son el pamidronato y ácido zoledrónico intravenosos (IV), y los bifosfonatos orales (10,11,17,24).

Un efecto secundario raro pero grave de los bifosfonatos es la osteonecrosis de la mandíbula, que ocurre por sobreexpresión del recambio óseo. No se ha informado de presencia de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes adultos o infantiles con OI (17,18). En particular, la formación de necrosis avascular de la mandíbula (BRONJ) está relacionada con el tratamiento a largo plazo con altos niveles de bifosfonatos IV en pacientes adultos tratados por causas diferentes a la OI (18).

Los inhibidores del RANKL son representados principalmente por el Denosumab (DMAB) Prolia. Se trata de un anticuerpo monoclonal que se une al RANKL impidiendo la activación de su receptor RANKL, observándose en la superficie de los osteoclastos y otras células inmunitarias. Esta unión inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto y por lo tanto disminuye la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. Actualmente se usa en adultos para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y otros trastornos esqueléticos en adultos, y está en fase de estudio su utilización en niños con osteogénesis imperfecta, debido a sus efectos adversos. Se propone su uso cuando los pacientes pediátricos no responden a la terapia con bifosfonatos o como coadyuvantes (4,8,11,12).

La cathepsina K (Catk) es una enzima lisosómica que los osteoclastos secretan para la descomposición de las fibrillas de colágeno desmineralizadas. La inhibición farmacológica de esta enzima puede ser una futura opción terapéutica en procesos que cursan con un aumento de la resorción ósea. Se informaron de resultados prometedores en los ensayos clínicos de los inhibidores de la Catk como el ODANACATIB, pero se suspendieron debido a un mayor riesgo de problemas cardiovasculares (8).

Para favorecer la formación ósea en pacientes infantiles con OI se propone la Hormona del Crecimiento (GH), para abordar la deficiencia del crecimiento y el posible efecto anabólico en los huesos. No existen datos suficientes para respaldar su beneficio en el tratamiento de la osteogénesis imperfecta (8). También se proponen para favorecer

la formación ósea los inhibidores de la serotonina y los inhibidores de la esclerostina. Es importante destacar que otros tratamientos coadyuvantes como el uso de la Hormona Paratiroidea (PTH) está contraindicada en niños (4,11,12).

Existen otros tratamientos futuros que todavía se encuentran en fase experimental como pueden ser la terapia genética y celular, que consistiría en abordar el defecto genético y corregirlo (4,12).

CARACTERÍSTICAS CRANEOFACIALES DE LA OI

Las principales características de la OI a nivel craneofacial son (4,8,20,25–29):

- Facies aplanada y triangular con frente abombada.
- Dentinogénesis Imperfecta.
- Anomalías en la unión craneocervical en el 37% de los pacientes.
- Impresión basilar o platibasia.
- Bóveda craneal delgada debido a su poca mineralización.
- Retraso en el cierre de las fontanelas y suturas craneales, con formación excesiva de huesos Wormianos (30).
- Tendencia a desarrollar maloclusión clase III esquelética, mordida cruzada y abierta posterior.
- Hipoplasia maxilar tanto en las dimensiones anteroposterior y vertical.
- Posición retrusiva del maxilar y posición protrusiva mandibular.
- Macrocefalia, hidrocefalia, siringomielia e invaginación basilar (BI) (pliegue de la base del cráneo que conduce a distorsión del tronco encefálico).

La Dentinogénesis Imperfecta tipo I (DI) es una de las manifestaciones orales más frecuentes de la OI, teniendo en cuenta que su expresividad es variable incluso dentro de cada individuo. Podemos encontrarla como un defecto de un solo rasgo o asociado con OI. Se define como un trastorno de origen hereditario que consiste en la formación de dentina con afecciones caracterizadas por alteraciones en la estructura y la composición tanto en la dentición primaria como en la permanente (5,8,20,26,28).

Clínicamente se caracterizan por una decoloración variable que oscila de gris, amarillo/marrón a azul opalescente. El esmalte es normal pero en algunos pacientes se presentan hipocalcificaciones o hipomineralizaciones del esmalte que afecta a la dentina subyacente induciendo al desprendimiento del esmalte y dejando a la dentina debilitada expuesta y propensa al desgaste.



Figura 3. Dentinogénesis Imperfecta en dentición primaria. Tomado de Majorana y colaboradores (20).

Radiográficamente, se observan raíces cortas, obliteraciones pulpaes y coronas bulbosas con una marcada constricción cervical más marcada de lo habitual (20,28). Histológicamente, el esmalte tiene una estructura normal y la dentina se ve afectada mostrando anomalía estructural. La dentina presenta túbulos irregulares, gigantes y obliterados, con una distribución irregular de los mismos. La unión amelodentinaria es normal, y por lo tanto, la pérdida del esmalte no es fruto de una mala unión, sino de que la dentina se encuentra debilitada (21).



Figura 4. Radiografía panorámica de un paciente de 14 años con DI tipo I. Tomada de O'Connell (26).

Shields y colaboradores en 1973 (31) propusieron un sistema de clasificación donde se reconocen tres tipos de DI (tipos I, II y III). La DI tipo I es la que se encuentra asociada a OI. Diversos estudios genéticos han demostrado que en la DI tipo I es resultado de mutaciones en los genes que codifican el colágeno tipo I, COL1A1 y COL1A2. Mientras que las otras dos formas, tipos II y III, son producto de mutaciones en el gen que codifica la sialofosfoproteína de la dentina (DSPP). Aunque el sistema de Shields se encuentre desactualizado en cuanto a los defectos genéticos que se han descubierto a lo largo de los años, sigue utilizándose hoy en día (20,26).

El diagnóstico diferencial se debe realizar con amelogénesis imperfecta, porfiria eritropoyética congénita, decoloraciones en dentición permanente debido a tetraciclinas, fluorosis dental y displasias dentinarias (20).

Además de la DI, los niños con OI tipo III y IV manifiestan un espectro de características orales tales como agenesia dental, erupción tardía como causa de la forma bulbosa exagerada de los dientes afectados por DI y erupción ectópica debido a la impactación de los primeros o segundos molares permanentes. También se presentan otras características que repercuten al tratamiento de la cavidad oral como mayor riesgo a desarrollar sensibilidad al látex (26).

Teniendo en consideración lo anteriormente citado, el Odontopediatra debe formar parte del equipo multidisciplinar que atienda a estos niños, contribuyendo a cubrir las necesidades que precisen, ya que disponen de la capacidad de manejar las alteraciones orofaciales que presenten. Para llevar a cabo un correcto diagnóstico y tratamiento de forma individual en cada paciente, conviene realizar pruebas diagnósticas radiográficas rutinarias como la ortopantomografía. Ésta puede ser utilizada de forma coadyuvante a la evaluación de otras áreas craneofaciales afectadas como verificar la apariencia de la corteza mandibular y compararla con la evaluación de DMO.

ANTECEDENTES

Aunque se han recomendado varias herramientas de diagnóstico para evaluar la densidad mineral ósea (DMO), el gold standard actual es el examen de densitometría ósea mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) de la columna lumbar, la cadera o el fémur. Se considera el examen diagnóstico de referencia para la evaluación de la DMO y la mejor forma de predecir riesgo de fractura, sin embargo, debido a su alto coste económico y disponibilidad limitada para su uso de forma rutinaria, no se recomienda como método de detección para un diagnóstico temprano de pérdida de DMO (32–37).

Las radiografías panorámicas se consideran una parte de la exploración radiográfica más frecuente y útil en el diagnóstico de afecciones dentales y para evaluar el estado general de salud bucal en la consulta rutinaria del odontólogo. En varios estudios se ha planteado la utilización de las radiografías panorámicas como factor diagnóstico para predecir la baja densidad mineral ósea en pacientes adultos y como diagnóstico precoz de osteopenia esquelética u osteoporosis, puesto que la osteoporosis afecta a la estructura de la mandíbula (32,34–48).

Algunos estudios han comprobado una relación entre la DMO mandibular y la DMO esquelética de cadera, lumbar y antebrazo (40). Debido a esto, la radiografía panorámica es un método accesible, económico, de baja exposición del paciente a la radiación y de elección para detectar la baja DMO mediante el análisis de índices radiomorfométricos en diferentes grupos de edad y comparar los resultados según el sexo (38).

Se han propuesto a lo largo de los años, distintos índices radiomorfométricos, aplicados principalmente en estudios en pacientes adultos sin Osteogénesis Imperfecta (OI), en su mayoría en mujeres postmenopáusicas, comprobando su eficacia y si demostraban la existencia de cambios en el hueso cortical mandibular, permitiendo la cuantificación de la masa ósea mandibular y la identificación de osteopenia. Se comprobaba de esta manera, la correlación entre la DMO mandibular y la masa ósea corporal a través de radiografías panorámicas.

Los índices radiomorfométricos se basan en mediciones manuales realizadas en las ortopantomografías evaluando la pérdida de hueso que pueden ser posibles indicadores de un valor disminuido de DMO. Entre los índices más utilizados, destacan:

- Índice Mental o mentoniano (IM o MI), que es la media de los anchos de la corteza del borde inferior mandibular debajo de los dos agujeros mentales.
- Índice Goniaco (GI), halla el grosor de la corteza mandibular en el área del ángulo de la mandíbula, bisectriz del ángulo que se forma al trazar la tangente al borde posterior de la rama ascendente y la tangente al reborde inferior del cuerpo mandibular.
- Índice Antegonial (AI), calcula el espesor de la cortical mandibular inferior en la región antegonial.
- Índice Panorámico Mandibular (PMI), que es la relación del ancho cortical mandibular (MCW) a la distancia entre el borde inferior del agujero mental y la corteza mandibular inferior.

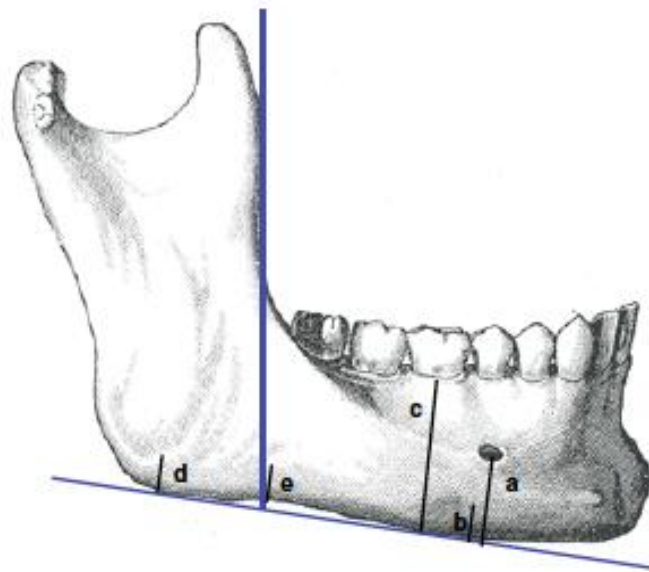


Figura 5. Esquema de índices radiomorfométricos: $MI=b$, $GI=d$, $PMI= b/a$, $AI=e$. Tomada de Calciolari E. et al., 2015.

A lo largo de los años, múltiples autores como Devlin y col. 2002, Taguchi y col. 2010, Alonso y col. 2011, Hastar y col. 2011 y Nagi y col. 2014, utilizaron los índices radiomorfométricos, siendo los más manejados, el índice mental (IM), el índice gonial

(GI) y el índice antegonial (AI) en los diferentes estudios para verificar la pérdida de masa ósea mandibular correlacionándola con la DMO corporal (38,40,42,47).

Otro modelo de índices empleados como indicadores de pérdida ósea mandibular calculados en las ortopantomografías, son los denominados índices visuales. Se fundamentan en estimar de manera visual la pérdida de masa ósea para identificar la baja DMO. El más aplicado es el Índice Cortical Mandibular (MCI).

- Índice Cortical Mandibular (MCI), se define como la estimación visual de la forma cortical mandibular inferior desde el agujero mentoniano y categorizados en tres grupos.
 1. C1: Corteza normal, margen endosteal de la corteza liso y continuo en ambos lados.
 2. C2: Margen endosteal con defectos semilunares (reabsorción lacunar) y se observa la formación de residuos de la cortical endosteal en uno o ambos lados.
 3. C3: Residuos endosteales en capa cortical y claramente porosa y permeable.

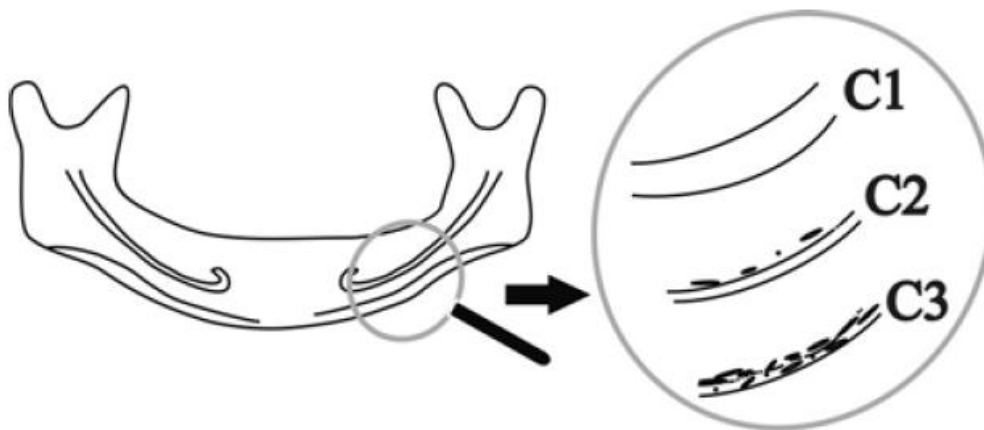


Figura 6. Índice cortical mandibular (MCI) adaptado de Klemetti et al. Tomado de Ferreira A. et al., 2008.

Varios autores como Hwang y col. 2017 y Bulut y col. 2018 utilizaron además el índice cortical mandibular (MCI), el índice panorámico mandibular (PMI) y el grosor cortical mandibular (MCT) en la ejecución del análisis de sus investigaciones (32,33).

En 2014, Sindeaux y col. utilizaron el análisis de dimensión fractal (FD), observado en otros estudios, encontrándose que es eficiente para evaluar la calidad ósea en la mandíbula y la arquitectura trabecular (patrones estructurales), correlacionándolo con el ancho cortical mandibular (MCW), verificando si existían diferencias en FD y MCW en las radiografías panorámicas (37).

La dimensión fractal (FD) se encuadra en el análisis foto-densitométrico y de patrón trabecular, en los que se evalúa el patrón trabecular, la masa de hueso alveolar medida por foto-densitometría y el espesor alveolar interdental.

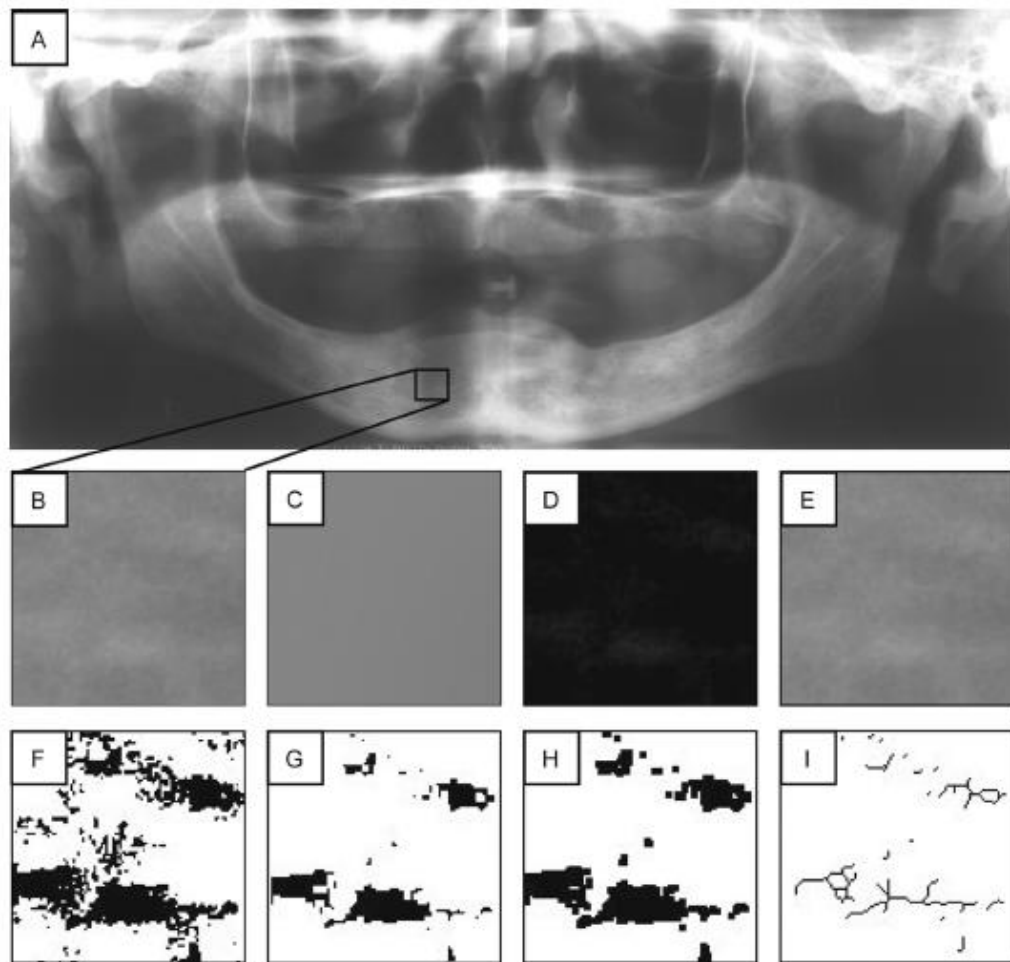


Figura 7. Procesamiento de radiografía panorámica para el cálculo de la dimensión fractal (FD) después de seleccionar el área de interés (ROI). Tomada de Sindeaux R. et al., 2014.

Estos estudios se han realizado sobretudo en pacientes adultos, en mujeres postmenopáusicas con riesgo de presentar osteoporosis, no existiendo prácticamente

estudios realizados en pacientes pediátricos con OI que reciben tratamiento con bifosfonatos donde se compruebe si existen cambios en el hueso cortical.

En cuanto a los pacientes infantiles que presentan OI, son escasos los antecedentes. Apolinario y col. 2015 llevaron a cabo un estudio en niños con OI que recibían tratamiento con pamidronato donde analizaban cambios en la masa ósea mandibular y la arquitectura trabecular, en el cual, se observó la presencia de alteraciones en el hueso cortical después de comenzar el tratamiento con pamidronato, y que el ancho cortical mandibular y la dimensión fractal del hueso cortical eran mayores después del tratamiento con pamidronato (2,49).

JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta que las alteraciones orales presentes en niños con OI justifican que de forma protocolizada se les solicite una radiografía panorámica al comienzo del período de dentición mixta, consideramos que esta exploración podría ser aprovechada para estudiar los efectos óseos de las medicaciones antirresortivas que reciben (bifosfonatos, denosumab...etc). Ello permitiría estimar el progreso de los tratamientos y contemplar su relación con otros procedimientos diagnósticos como la densitometría.

El objetivo del uso de agentes farmacológicos antirresortivos en pacientes de edad pediátrica con OI es el aumento de la DMO, disminución de la incidencia de fracturas, disminución de la deformidad, la reducción del dolor y la mejora del crecimiento y la movilidad. A lo largo de los años se han realizado varios estudios para intentar medir cambios óseos en pacientes adultos, sobretodo en mujeres postmenopáusicas. Todos los ensayos realizados que evaluaron la DMO informaron de aumentos estadísticamente significativos después del tratamiento con bifosfonatos orales e intravenosos en pacientes adultos, pero no se pueden comparar los resultados en pacientes infantiles debido al alto recambio óseo durante la infancia y la adolescencia y la epífisis abierta.

Es evidente la necesidad de un estudio protocolizado que analice en la población pediátrica española con OI los cambios a nivel del hueso cortical y trabecular de los maxilares con diferentes protocolos de tratamiento con fármacos antirresortivos, así como, el estudio de la posible relación con la densitometría ósea (columna, cadera y antebrazo) y la evaluación de los efectos de los fármacos antirresortivos.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis Nula

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el hueso trabecular y cortical mandibular en niños con OI tratados con antirresortivos en comparación con los niños sin OI.

Hipótesis Alternativa

Existen diferencias estadísticamente significativas entre el hueso trabecular y cortical mandibular en niños con OI tratados con antirresortivos en comparación con los niños sin OI.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar en las radiografías panorámicas por medio del programa ImageJ los cambios observados en el hueso cortical y trabeculado óseo de los maxilares en niños con OI y diferentes grados de severidad que están recibiendo o han recibido protocolo de tratamiento con fármacos antirresortivos (bifosfonatos, denosumab).

Objetivos Específicos:

- Evaluar los cambios en el ancho cortical mandibular (MCW) en las radiografías panorámicas de los niños con densidad mineral ósea normal (DMO) y con OI.
- Valorar los cambios a nivel del hueso trabecular mediante el índice de dimensión fractal (FD) en las radiografías panorámicas de los niños con DMO y con OI.
- Comparar el MCW y la FD en las radiografías panorámicas de niños con diferentes tipos de OI y considerando el protocolo de tratamiento administrado (fármaco administrado, número de ciclos, edad de inicio del tratamiento), observando los posibles cambios que se produzcan en el hueso cortical y en el trabeculado óseo.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo de investigación ha sido realizado con la colaboración de la Fundación AHUCE (Asociación de Huesos de Cristal de España) y al amparo del Convenio Colaboración entre la Fundación AHUCE y la Universidad Complutense de Madrid (UCM), e incluido en la línea de investigación “Contribución de las repercusiones orales y craneofaciales al diagnóstico actual de la OI y a su modulación terapéutica”, cuyo investigador responsable es el Tutor del Trabajo, Dr Manuel Joaquín De Nova García (Anexo 1).

La investigación se ha basado en el análisis de índices radiomorfométricos y dimensiones fractales en radiografías panorámicas de niños con diferentes tipos de Osteogénesis Imperfecta (OI).

Con respecto al diseño, se trata de un estudio analítico observacional retrospectivo, en el cual se analiza una cohorte de sujetos (niños con OI).

MUESTRAS

Muestra de Estudio

El universo de estudio de esta investigación son pacientes infantiles diagnosticados de OI. Según la fundación AHUCE, la prevalencia en España de esta patología es de 3.000 a 4.500 personas afectadas, tanto niños como adultos. Nuestra muestra de estudio está constituida por pacientes infantiles con diferentes tipos de OI tratados con bifosfonatos, que han acudido al Título propio de “*Especialista en Pacientes con Necesidades Especiales*” y al “*Máster de Odontopediatría*” de la Universidad Complutense de Madrid (UCM).

Para formar parte de la muestra de estudio, los sujetos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico médico de OI, según la clasificación original de Sillence.
- Niños y adolescentes de edades comprendidas entre 5 y 15 años.
- Ambos sexos
- De origen español (raza blanca caucásica)
- En tratamiento médico con antirresortivos

- Disponer de radiografía panorámica de calidad adecuada
- Los padres o tutores hayan aportado el Consentimiento Informado para participar en el estudio.

Tras aplicar los criterios de inclusión, se aplicaron los criterios de exclusión para homogeneizar la muestra y evitar posibles sesgos:

- Niños con o sin patologías sistémicas o trastornos asociados que puedan alterar la dimensión mineral ósea
- No tratados con bifosfonatos
- Mala calidad de los registros radiográficos que impidan su correcto estudio o que no se dispongan de ellos.
- Falta de consentimiento informado paterno para participar en el estudio.

Finalmente, considerando los anteriores criterios, la muestra final estaba conformada por 21 sujetos (13 niños e 8 niñas), clasificados en 4 tipos de OI según la clasificación de Sillence y de edades (en el momento de la toma de radiografías) comprendidas entre 6 e 15 años.

Paciente	Edad (años/meses)	Sexo	Tipo de OI	Tratamiento
1	8/6	Niño	I	-
2	7/11	Niño	III	
3	9/8	Niña	I	
4	13	Niño	IV	+++
5	9/7	Niño	III	+++
6	16	Niña	III	+++
7	11/5	Niño	I	-
8	9/5	Niña	III	-
9	13/4	Niña	III	-
10	11/1	Niño	IV	-
11	6/2	Niño	III	
12	11/5	Niña	III	
13	14/8	Niño	IV	+++
14	11/6	Niña	I	

15	7/9	Niño	I	+++
16	9/2	Niño	I	+++
17	6/10	Niña	I	+++
18	8/10	Niño	III	
19	7/4	Niño	III	
20	11/2	Niño	IV	+++
21	8	Niña	IV	

Tabla 3. Descripción muestra final de niños del grupo de estudio con OI.

Muestra Control

Estará constituido por pacientes infantiles sanos sin patologías sistémicas o trastornos en la mineralización esquelética, que han acudido al “*Máster de Odontopediatría*” de la UCM por motivos de control y seguimiento o por patologías relacionadas con la cavidad bucal.

Para formar parte de la muestra de control, los sujetos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Niños y niñas sanos, es decir, sin patologías sistémicas o trastornos asociados que puedan alterar la dimensión mineral ósea (DMO).
- De origen español (raza blanca caucásica).
- Ambos sexos.
- Edades comprendidas entre 5 y 15 años,
- No tratados con bifosfonatos o tratamientos antirresortivos.
- Disponer de radiografía panorámica de buena calidad.
- Los padres o tutores hayan aportado el Consentimiento Informado para participar en el estudio.

Tras aplicar los criterios de inclusión, se aplicaron los criterios de exclusión:

- Niños con patologías sistémicas o trastornos asociados que puedan alterar la DMO.
- No tratados con bifosfonatos.
- Mala calidad de los registros radiográficos que impidan su correcto estudio o que no se dispongan de ellos.

- Falta de consentimiento informado paterno para participar en el estudio.

Por último, considerando los criterios de inclusión y exclusión, la muestra final de control estaba formada por 20 pacientes (11 niños y 9 niñas), de edades comprendidas entre 7 e 16 años.

Paciente	Edad (años)	Sexo
1	7	Niña
2	8	Niña
3	11	Niña
4	12	Niña
5	12	Niña
6	13	Niña
7	14	Niña
8	16	Niña
9	16	Niña
10	8	Niño
11	9	Niño
12	9	Niño
13	9	Niño
14	10	Niño
15	11	Niño
16	11	Niño
17	12	Niño
18	12	Niño
19	13	Niño
20	14	Niño

Tabla 4. Descripción muestra final de niños del grupo control.

Obtenidos los sujetos sanos, se han analizado también sus radiografías panorámicas de acuerdo a la misma metodología que hemos seguido con la muestra de estudio (niños OI).

El método de muestreo utilizado fue no probabilístico de casos consecutivos.

Aspectos Éticos

El estudio fue aceptado por el comité de ética (Anexo 1) y todos los pacientes firmaron el Consentimiento Informado (Anexo 2). Así, se respetó la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal en todo momento mediante la codificación de los pacientes por números consecutivos de acuerdo al orden de acceso al estudio.

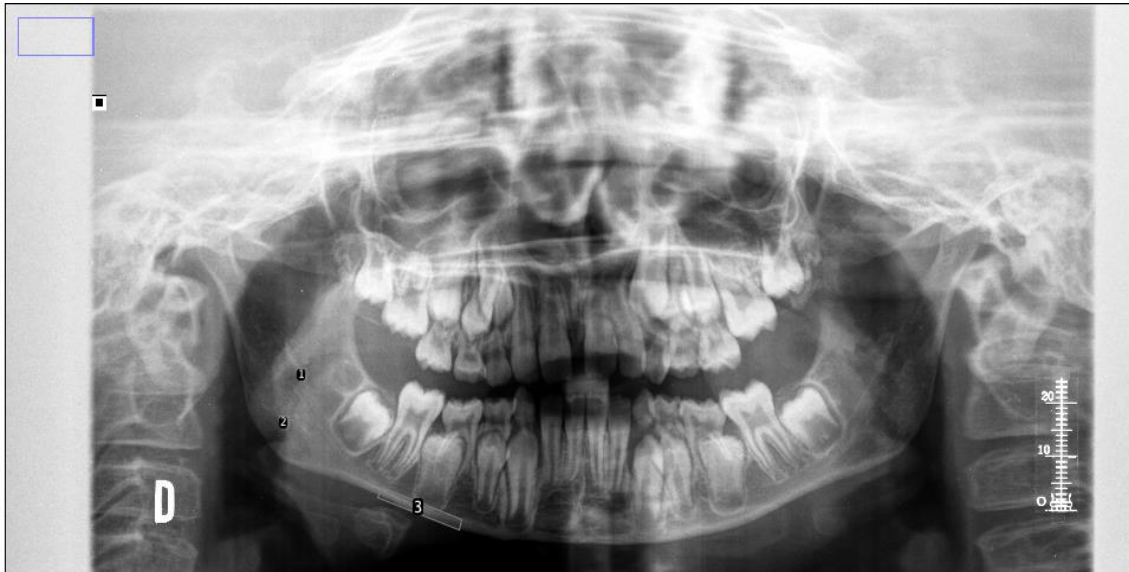
Diseño del estudio: Estudio Analítico Observacional Retrospectivo.

Una vez seleccionadas las radiografías de los 21 pacientes del grupo de estudio (pacientes infantiles con OI) y de los 20 pacientes del grupo control (pacientes infantiles sin OI), se realizará el análisis de las radiografías panorámicas mediante la aplicación ImageJ, seleccionando las áreas de interés a estudiar (ROIs).

Las áreas seleccionadas (ROIs) se corresponden con dos de hueso trabecular y una de hueso cortical:

- ROI 1: cuadrado de 25x25 píxeles en el hueso trabecular en el centro geométrico de la rama mandibular.
- ROI 2: cuadrado de 25x25 píxeles en el hueso trabecular en el centro geométrico del ángulo mandibular.
- ROI 3: rectángulo en el hueso cortical basal, que se extiende de distal del foramen mental a distal de la raíz del primer molar permanente, comprendiendo sólo la corteza mandibular. Seleccionada utilizando la herramienta de polígono de la aplicación ImageJ.

Se procederá a la toma de medidas de la región mandibular derecha, similar a la realizada en el estudio de Apolinario y cols. (2016).



Variables

Se consideraron como variables independientes:

- Edad (años)
- Género (sexo masculino/femenino)
- Osteogénesis Imperfecta: Presentar la enfermedad de OI.
- Tipo de OI, de acuerdo a la clasificación de Sillence, en base a criterios clínicos y genéticos.
- Tratamiento para la Osteogénesis Imperfecta: Ser tratado con medicación antiresortiva o no ser beneficiario de ningún tipo de medicación.
- Protocolo de tratamiento administrado según los diferentes tipos de bifosfonatos.

Las variables dependientes son:

- Mediciones en las radiografías panorámicas:
 - Dimensión Fractal (DF):
 Seleccionar las áreas de interés (ROIs) previamente, se recortan y se duplican. Mediante un filtro gaussiano se convierte la imagen duplicada en borrosa para eliminar variaciones a gran escala en el brillo de la imagen. La imagen borrosa se resta de la imagen ROI original y se agrega un valor de gris de 128 en cada ubicación de píxel. La imagen resultante se hace binaria y en este proceso, las regiones de hueso trabecular se reflejan blancas y los espacios de médula negros.

Posteriormente se erosiona la imagen y se dilata para reducir el ruido, y después se esqueletiza para poder realizar el análisis fractal mediante el conteo de cajas. Los anchos de los cuadrados serán de 2,3,4,6,8,12,16,32 y 64 píxeles.

- Índices Radiomorfométricos:
 - Estimación visual del ancho cortical (SVE): Estimación visual simple de los anchos de la corteza inferior mandibular, clasificada en 2 categorías: delgada (<3 mm) y no delgada (>3 mm). Teniendo en consideración que el ancho cortical mandibular mide en su normalidad 3,94 mm.
 - Índice Cortical Mandibular (MCI): Apariencia de la corteza inferior de la mandíbula, se clasificarán como: : C1, corteza normal, el margen endosteal de la corteza es liso y continuo en ambos lados; C2, margen endosteal muestra defectos semilunares (reabsorción lacunar) o parece formar residuos corticales endosteales en uno o ambos lados; o C3, la capa cortical forme residuos corticales endosteales pesados y es claramente porosa y permeable.
 - Ancho Cortical Mandibular (MCW): Dibujar una línea paralela al eje largo de la mandíbula y tangencial al borde inferior de la mandíbula. Se mide la línea perpendicular a esta tangente que cruza el borde inferior del agujero mental, que es el MCW.

VARIABLE	TIPO	DEPENDIENTE/INDEPENDIENTE
Osteogénesis Imperfecta (OI)	Dicotómica	Independiente
Tipo de OI	Cualitativa	Independiente
Edad	Cualitativa	Independiente
Género	Cualitativa	Independiente
Tratamiento	Dicotómica	Independiente
Tipo de tratamiento	Cualitativa	Independiente
Dimensión Fractal	Cuantitativa	Dependiente
Estimación Visual del Ancho Cortical (SVE)	Cuantitativa	Dependiente
Índice Cortical Mandibular (MCI)	Cuantitativa	Dependiente
Ancho Cortical Mandibular (MCW)	Cuantitativa	Dependiente

Tabla 5. Variables del estudio.

Recogida de datos y fuentes de información

Para la realización de nuestra investigación únicamente se contó con un registro radiográfico: la ortopantomografía.

Todas las radiografías se realizaron bajo las mismas especificaciones técnicas:

- Ortopantomógrafo: Gendex Orthoralix S, homologado para la realización de radiografías panorámicas.
- Sistema de registro de la imagen: Sistema digital mediante placas de fósforo que se procesan en el equipo de la marca Konica Minolta modelo Regius 110.
- Criterios para la selección de los registros radiográficos: todas las radiografías han sido examinadas por el investigador principal del estudio, seleccionándose la de mayor calidad en caso de duplicidad de registros.
- Sistemática para la valoración de radiografías:

- Con la ayuda de un ordenador 13,3” y el programa informático ImageJ, se capturará la imagen digital de la radiografía.
- Se examinarán un máximo de 25 radiografías por sesión.

Una vez obtenidos los puntos de referencia en cada una de las radiografías del estudio, se procedió al trazado y estimación de las medidas. La unidad utilizada para las mediciones fue el píxel. Para una mejor comprensión del estudio, se transformaron mediante la regla mostrada en la radiografía panorámica los píxeles en milímetros.

Cada serie de mediciones se guardaron en las hojas de Excel diseñadas para la ocasión, siendo distribuidas en función de la muestra de estudio y control.

Una vez finalizada la medición de todos los registros se repitieron las mediciones del 20% de los casos para valorar la fiabilidad intraexaminador.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el programa IBM SPSS Statistics v 25.0 for Windows. Los métodos estadísticos utilizados fueron los siguientes:

- En variables cualitativas (nominales): distribución de frecuencias y porcentajes.
- En variables cuantitativas: exploración de datos con gráfico Q-Q de ajuste a la normalidad, histograma, coeficientes de asimetría y curtosis/altura junto al Test de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk y descripción con las herramientas habituales de centralidad (media, mediana) y variabilidad (desviación estándar y rango).
- Test Chi-cuadrado para el cruce de variables categóricas
- Test de diferencia de medias: Student y Anova de 1 factor.
- Estimación del tamaño del efecto
- Coeficiente de correlación de Pearson.

El nivel de significación fijado es el habitual 5% (significativo si $p < .05$) excepto en el test KS de bondad de ajuste donde se consideran significativos solo los desvíos graves, es decir al 1% ($p < .01$).

Para la creación y edición de gráficos se utilizó el programa Microsoft Excel Office 365, y como procesador de texto el programa Microsoft Word Office 365. Así, el manejo y gestión de las referencias bibliográficas, así como su integración en el documento, se llevó a cabo mediante el programa EndNote X9.

Dificultades y limitaciones del estudio

Se consideraron algunas dificultades que puedan comportarse como fuentes de sesgo en los resultados del estudio.

La muestra del estudio pertenece a un grupo de enfermedades de las denominadas “enfermedades raras”, por lo cual el número de pacientes sometidos a estudio debe ser considerado observando el universo de la muestra.

La clasificación de la OI es clínica, por lo que algunos pacientes cambiarán de definición del tipo de OI que presentan a lo largo de su vida.

Dificultad en la utilización de la aplicación ImageJ, de seleccionar específicamente las mismas áreas de trabajo en todas las radiografías y de conocer las herramientas para el procesado de las imágenes.

RESULTADOS

Estudio descriptivo de la muestra

Se dispone de un total de 41 niños participantes, de edades comprendidas entre los 6 y los 16 años con mediana: 11 años. Esta variable tiende hacia el modelo de una campana de Gauss (fig. 8) según sus coeficientes de forma ($As=0.30$ y $K=-0.66$) cuyos valores están dentro del rango admitido; lo que se confirma con la ausencia de significación ($p>.05$) en el Test de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk (valor=0.96; p -valor=.103). La edad media es de 10.5 años (desviación estándar de ± 2.74).

Algo más de la mitad de la muestra, son niños (58.5%; 24 casos) frente a la niñas (41.5%; 17). La edad media de las niñas es algo superior a la de los niños (11.3 vs 10.0) pero sin que la diferencia llegue a la significación estadística con $p>.05$ (Student: valor=1.56; p -valor=.125).

Figura 8: *Histograma.* Composición de la muestra según EDAD. (N=41)

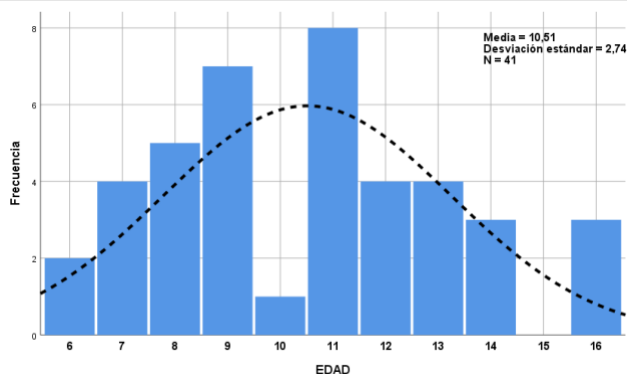
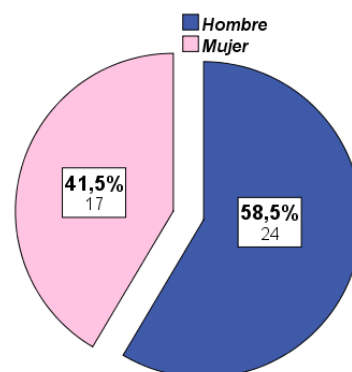


Figura 9: *Diagrama de sectores.* Composición de la muestra según GÉNERO. (N=41)



Elaboración mediante IBM SPSS Statistics 25

Estos 41 participantes proceden de 2 grupos. Uno, con 21 niños que tienen O.I. y otro con los 20 restantes con densidad ósea normal y que se emplea como grupo control. Se han comparado ambos grupos en las dos variables socio-demográficas que definen la muestra. Los resultados (tabla 6) nos indican que:

- Aunque hay una mayor presencia de varones en el grupo con O.I. que el grupo de control, las diferencias entre ambos grupos no alcanzan significación estadística (Test Chi-cuadrado: $p>.05$).
- Y en cuanto a la edad media, se observa que es algo menor en el grupo de niños O.I. (en poco más de 1 año y medio); diferencia que está a punto de llegar a la significación ($p<.10$) pero no la alcanza (Test de Student: $p>.05$).

En consecuencia, podemos concluir que los dos grupos están suficientemente equilibrados en cuanto a edad y sexo, lo que descarta la posible influencia de estos factores en los futuros análisis a realizar.

Tabla 6: *Análisis descriptivo y comparativo. Variables sociodemográficas. Muestra total y por grupo. (N=41).*

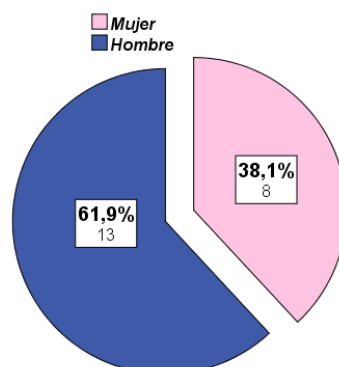
VARIABLE	Muestra total (N=41)	GRUPO		Test de contraste	
		Niños O.I. (n=21)	G. C-Control (n=20)	Valor	P-valor
SEXO				0.20 ^{NS}	.654
Hombre	58.5 % (24)	61.9 % (13)	55.0 % (11)		
Mujer	41.5 % (17)	38.1 % (8)	45.0 % (9)		
EDAD (años)				1.98 ^{NS}	.055
Media (D.E.)	10.5 (2.7)	9.7 (2.7)	11.3 (2.6)		
Rango	6 / 16	6 / 16	7 / 16		

N.S. = NO significativo

En cuanto a la descriptiva del grupo de estudio formado por los 21 niños O.I., se ha observado que:

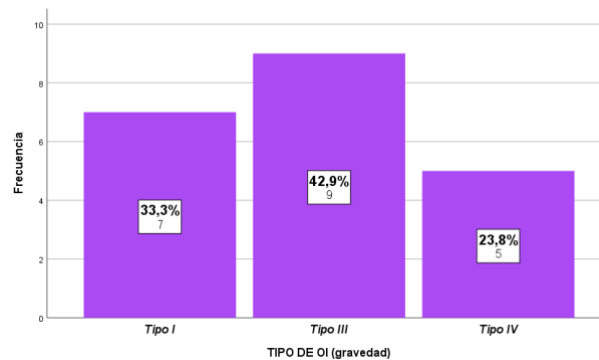
- Visto que hay más niños que niñas (13 vs 8), prácticamente en razón 3/2, se ha contrastado la significación de este dato mediante el Test Chi-cuadrado de homogeneidad. El resultado nos indica que no podemos aceptar que la presencia de niños con O.I. sea superior a la de niñas con O.I. (valor: 1.19; p-valor=.275). Es decir que, según nuestra muestra, no hay evidencias para poder afirmar que la O.I. tiene mayor prevalencia en niños que en niñas.
- Cerca de la mitad del grupo de estudio, tienen O.I. de tipo III (42.9%). El resto se reparte entre tipo IV (23.8%) y el tipo I (33.3%).
- Y en cuanto al tratamiento: de un 38.1% de los casos no se tiene información. Entre el resto, es más frecuente que haya recibido abundantes ciclos (38.1% vs 23.8%)

Figura 10: *Diagrama de sectores. GÉNERO de los niños con O.I. (N=21)*



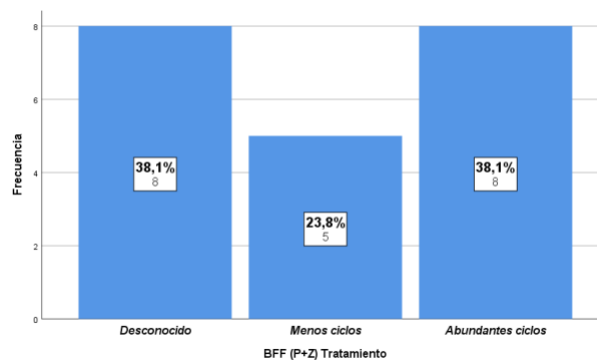
Elaboración mediante IBM SPSS Statistics 25

Figura 11: *Diagrama de barras.* TIPO-GRAVEDAD de la O.I. (N=21)



Elaboración mediante IBM SPSS Statistics 25

Figura 12: *Diagrama de barras.* TRATAMIENTO de la O.I. (N=21)



Elaboración mediante IBM SPSS Statistics 25

Descriptiva general de los parámetros recogidos

A continuación, se procede a describir las variables de los parámetros radiológicos que se han obtenido en el conjunto de la muestra. Para las variables categóricas se ha empleado el recuento de frecuencias con su conversión en porcentajes. En las variables cuantitativas se ha realizado una exploración de datos destinada principalmente a determinar el grado de ajuste de estas variables al modelo de la campana normal de Gauss. Para ello, se han empleado: (1) gráficos Q-Q normal, (2) índices de asimetría y curtosis, y (3) el Test de Shapiro-Wilk de bondad de ajuste a la normalidad, (específico para muestras de $N < 50$) donde solo un desvío muy grave ($p < .01$) nos hará considerar que la variable no se distribuye normalmente. Paralelamente se han obtenido los estadísticos

descriptivos habituales: media, mediana, valores mínimo y máximo, y desviación estándar.

Los resultados adquiridos han sido los siguientes:

- (1) *Dimensión Fractal (FD-ROI 1 y 2) en el hueso trabecular*. Estas dos variables no se han comportado como tales, sino como una constante, puesto que se ha encontrado el mismo valor en todos los sujetos de nuestra muestra y en ambas variables entre sí (valor= 1.6023). Por tanto, ambas han quedado excluidas del resto del estudio estadístico.
- (2) *Dimensión fractal (FD-ROI 3) en el hueso cortical basal*. En cambio, ésta sí que se ha comportado como una variable con valores dentro del rango observado: 1.7266 - 1.9658, con mediana en 1.8877 unidades. La variable tiende hacia el modelo de la normalidad estadística según indica la ausencia de significación estadística en el Test SW de bondad de ajuste con $p > .05$ (valor=0.96; p-valor=.171) a pesar de que aprecia una ligera asimetría hacia el lado derecho (fig. 13). El valor medio es de 1.8831 (desviación estándar de ± 0.0488).
- (3) *Ancho cortical mandibular*. El rango observado es de 1.4310 a 4.1610 con mediana en 2.8220 unidades. El ajuste al modelo de la normal de Gauss es muy bueno (fig. 14) con $p > .05$ en el test SW (valor=0.991; p-valor=.984) junto a los estadísticos de asimetría y curtosis cuyos valores son próximos a cero. El valor medio es: 2.8911 (con desviación estándar: ± 0.6076).
- (4) *Estimación visual del ancho cortical (SVE)*. En la mayoría de la muestra: un 73.2% (30 de 41) se aprecia que esta ancho es delgado (fig. 15).
- (5) *Índice cortical mandibular (MCI)*. Se observa mayor presencia de casos en C2 (43.9%) seguido de casos C1 (34.1%); por lo que los menos presentes son los C3 (fig. 16).

Figura 13: Histograma. Dimensión fractal (FD) en el hueso cortical basal. (N=41)

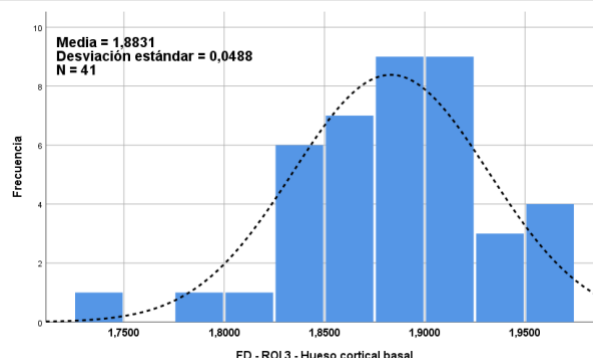
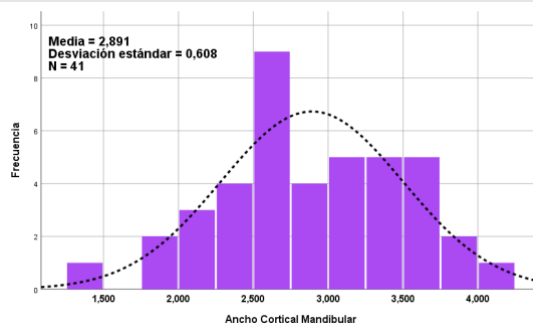
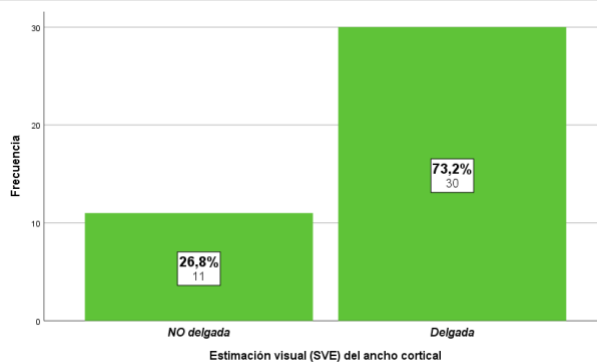


Figura 14: *Histograma.* Ancho cortical mandibular MCW. (N=41)



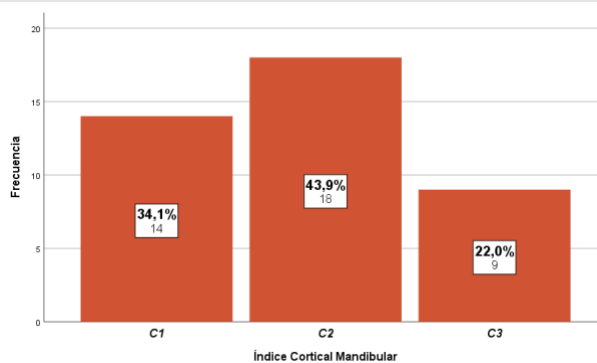
Elaboración mediante IBM SPSS Statistics 25

Figura 15: *Diagrama de barras.* Estimación visual del ancho cortical. (N=41)



Elaboración mediante IBM SPSS Statistics 25

Figura 16: *Diagrama de barras.* Índice cortical mandibular. (N=41)



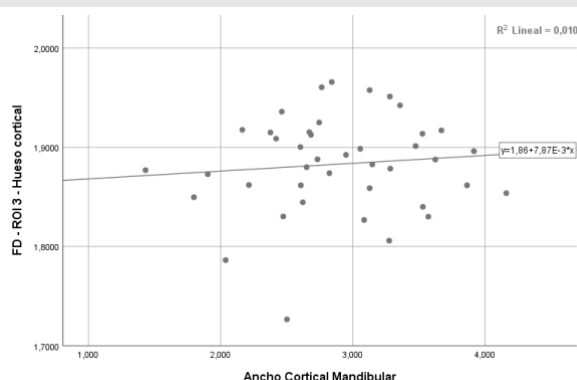
Elaboración mediante IBM SPSS Statistics 25

Relación entre la Dimensión fractal (FD) y el Ancho cortical mandibular (MCW)

Subsiguientemente, se procedió a correlacionar la variable FD con la variable MCW, tanto en el grupo total como en los subgrupos de presencia/ausencia de O.I. Se ha empleado el coeficiente de correlación de Pearson debido a la naturaleza cuantitativa de ambas así como su buen grado de ajuste al modelo de la normal. Se han completado los análisis con los correspondientes diagramas de dispersión, especialmente útiles para descartar relaciones que no sean de tipo lineal entre las variables.

En primer lugar en el grupo total (fig. 17) la nube de puntos no sugiere la existencia de alguna relación de tipo curva, o no lineal. De hecho, más bien lo que sugiere es la ausencia de relación entre estas variables. En esa misma línea, el valor del coeficiente de correlación es muy bajo (0.098) y queda muy lejos de la significación estadística (p-valor=.542).

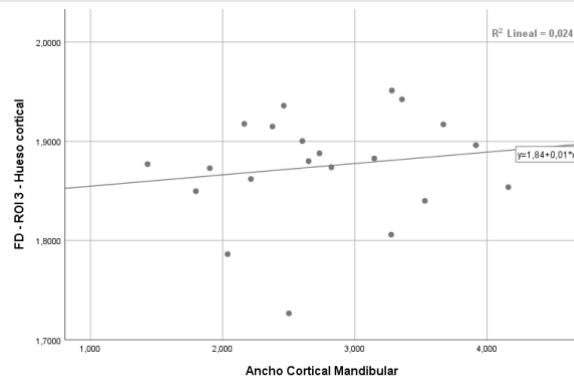
Figura 17: *Diagrama de Dispersión.* Relación entre el índice de Dimensión fractal del hueso cortical y el Ancho Cortical mandibular. Muestra total (N=41)



Elaboración mediante IBM SPSS Statistics 25

Cuando se selecciona a los casos con O.I., la nube de puntos (fig. 18) es bastante similar a la anterior, por lo que mantenemos que no hay indicios de relación entre las variables, ni tampoco de formas de asociación de tipo no lineal. Confirmando esta impresión visual, el valor del coeficiente de Pearson aunque es algo mayor (0.156) sigue lejos de la significación estadística (p-valor=.500).

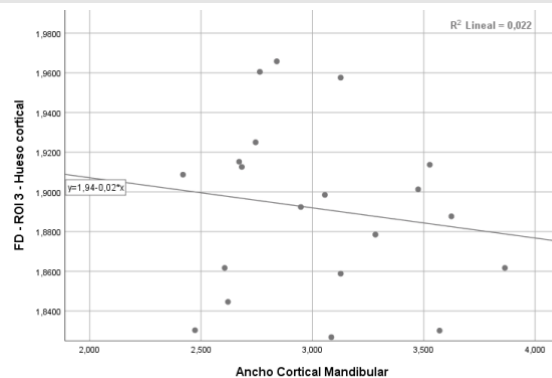
Figura 18: *Diagrama de Dispersión.* Relación entre el índice de Dimensión fractal del hueso cortical y el Ancho Cortical mandibular. Muestra de casos O.I. (N=21)



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 25

Al considerar solamente a los sujetos participantes como grupo de cuasi control con DMO normal (fig. 20) la nube de puntos pone aún más de manifiesto la ausencia de relación entre las variables, aunque haya cambiado de tendencia comparando el gráfico con los anteriores. En el mismo sentido el coeficiente de correlación sigue siendo bajo en intensidad aunque de signo opuesto (-0.149) algo que puede ser meramente casual, dada la ausencia de relación y lo alejada que está de la significación estadística (p-valor=.530).

Figura 20: *Diagrama de Dispersión.* Relación entre el índice de Dimensión fractal del hueso cortical y el Ancho Cortical mandibular. Muestra de casos con DMO normal. (N=20)



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 25

En conclusión no se han encontrado evidencias estadísticas de ningún tipo que nos hagan pensar en algún tipo de relación entre las variables FD y MCW.

Diferencias debidas a la presencia de Osteogénesis Imperfecta

A continuación y en función de los objetivos específicos establecidos para esta investigación, se ha procedido a comparar las variables de estos parámetros clínicos entre los grupos establecidos en la muestra. La presencia de O.I. es por tanto la variable independiente explicativa (el factor) de las posibles diferencias que se encuentren entre los sujetos.

Para las variables cuantitativas y debido a su suficiente ajuste a la normalidad estadística, se ha empleado otro clásico: el Test T de Student para la significación de la diferencia entre medias. Este test se ha completado con la estimación del tamaño del efecto expresada en R^2 (por su comodidad interpretativa) desde el valor “d” de Cohen. El tamaño del efecto, es un índice que cuantifica el grado de diferencia entre medias en forma absoluta (con independencia de las unidades de medida) lo que facilita la comparación entre distintas variables. Es especialmente útil en muestras pequeñas, como la nuestra, donde es más difícil demostrar una significación estadística, salvo que la diferencias se muy grande y se pueda ver casi a simple vista. En escala R^2 , el tamaño del efecto debe ser tenido en cuenta, de forma sólida, a partir de un 4% ($R^2 \geq .040$).

Para las variables categóricas se ha recurrido al clásico Test Chi-cuadrado de independencia que aunque es una prueba estadística para determinar la existencia/ausencia de relación entre variables cualitativas, de la existencia de la misma se puede inferir la existencia de diferencias significativas en la variable de respuesta entre las categorías del factor (en este caso presencia de O.I.) a partir de los valores de los residuos estandarizados corregidos que son valores similares a las Z de la normal (son indicativo de significación los residuos ≥ 2). En este caso el tamaño del efecto (en forma R^2) se ha estimado desde el cuadrado del coeficiente de Cramer.

Los resultados de estos test de contraste se presentan a continuación (tabla 7) y en ellos se observa que:

- (1) En la Estimación visual del ancho cortical (SVE), apenas hay diferencia entre los porcentajes de anchos delgados en ambos grupos (76.2% vs 70.0%) por lo que el test no ha detectado significación estadística ($p > .05$). Así mismo el tamaño del efecto es casi nulo ($< 1\%$). Por tanto, no tenemos ninguna evidencia estadística de

que esté estimación visual permita diferencia a los casos O.I. de los sujetos de cuasi-control con DMO normal.

- (2) En cambio, en el Índice cortical mandibular, sí que ha aparecido una alta significación estadística ($p < .001$) que acompañada de un muy elevado tamaño del efecto (casi del 40%) son evidencias estadísticas muy sólidas de la relación de esta variable con la presencia de la O.I. Revisando los datos recogidos y según los valores de los residuos estandarizados, se ha determinado que el tipo C3 del índice es mucho más frecuente (en nuestra muestra exclusivo: 42.9% vs 0%), dentro del grupo de casos O.I.; mientras que el tipo C1 es bastante más común entre niños con DMO normal (60.0% vs 9.5%). Finalmente, los sujetos de tipo C2 son similares en ambos grupos.
- (3) En cuanto a los valores de la Dimensión fractal del hueso cortical basal (recuérdese que es la única analizable) se observa una media algo inferior en el grupo de niños O.I. (1.8750 vs 1.8916) que no alcanza significación estadística en el test de contraste ($p > .05$) y que se corresponde con un tamaño del efecto pequeño (del 3%). Estos datos no aportan suficiente evidencia estadística como para poder admitir que la dimensión fractal difiere entre los casos O.I. y los casos con DMO normal.
- (4) Y al respecto del Ancho cortical mandibular (MCW) se ha encontrado un valor medio inferior en el grupo de sujetos O.I. con respecto al de cuasi-control (2.7631 vs 3.0255) que aunque no alcanza significación estadística tampoco ($p > .05$) equivale a un tamaño del efecto del 4.8% (que es moderado-leve) y que puede ser un indicio de una posible relación. Por tanto, parece ser que habría una tendencia de los casos O.I. a presentar, en general, menores valores en MCW que los niños con DMO normal. Pero, por otro lado, comparando el rango de valores observados junto a la desviación estándar de ambos grupos, se aprecia que en nuestro grupo de estudio hay mayor variabilidad en los datos de esta variable (d.e.: 0.73 vs 0.42) diferencia que es significativa según el Test de Levene, con $p < .05$ (valor=6.12; p-valor=.018). Por tanto, aunque en general se ha apreciado la tendencia antes comentada, sí que podemos decir que la O.I. también se ha presentado en algún caso (más bien como excepción) con valores altos en MCW.

Tabla 7: Análisis intergrupo. Diferencias en las variables de los parámetros radiológicos, en función de la presencia de O.I. (N=41).

VARIABLE	Muestra total (N=41)	GRUPO		Test de contraste		Tamaño del efecto R ²
		Niños O.I. (n=21)	G. C-Control (n=20)	Valor	P-valor	
SVE – ESTIM. VISU. ANCHO CORTICAL				0.20 ^{NS}	.655	.005
Delgada	73.2 % (30)	76.2 % (16)	70.0 % (14)			
No delgada	26.8 % (11)	23.8 % (5)	30.0 % (6)			
ÍNDICE CORTICAL MANDIBULAR				16.35**	.000	.398
C1	34.1 % (14)	9.5 % (2)	60.0 % (12)			
C2	43.9 % (18)	47.6 % (10)	40.0 % (8)			
C3	22.0 % (9)	42.9 % (9)	0.0 % (0)			
FD HUESO CORTICAL				-1.09 ^{NS}	.281	.030
Media (D.E.)	1.8831 (0.0488)	1.8750 (0.0537)	1.8916 (0.0427)			
Rango	1.73 / 1.97	1.73 / 1.95	1.83 / 1.97			
ANCHO CORTIC. MANDIBUL.				-1.40 ^{NS}	.170	.048
Media (D.E.)	2.8911 (0.6076)	2.7361 (0.7319)	3.0255 (0.4197)			
Rango	1.43 / 4.16	1.43 / 4.16	2.42 / 3.86			

N.S. = NO significativo ** = Altamente significativo

A modo de conclusión global, podemos decir que las diferencias entre los niños O.I. y los niños con DMO normal, se ha encontrado principalmente en el Índice cortical mandibular: C3 en los casos O.I. A eso se puede acompañar de una tendencia a tener menor valor en el Ancho cortical mandibular en los casos O.I.

Diferencias en función del grado de severidad de Osteogénesis Imperfecta

A continuación se ha considerado solamente a los casos del grupo O.I. para verificar si las variables en estudio están relacionadas con la gravedad de la enfermedad. Se van a comparar, por tanto, entre los tres grados que aparecen en nuestra muestra (fig. 4). Se mantiene el uso del Test Chi-cuadrado para las variables categóricas; en tanto que se recurre al Anova (análisis de varianza) de 1 factor para las cuantitativas. La reducción del N hace ahora aún más necesaria la estimación del tamaño del efecto.

Los resultados se resumen en la tabla 8 que sigue. Se ha obtenido que:

- (1) En la Estimación visual (SVE) no se ha logrado llegar a la significación estadística ($p > .05$). Pero el tamaño del efecto (5.2%) es un indicador de una posible relación a verificar en estudios con N mayor. Los datos muestran una tendencia, que podría ser lineal, y que implica ver más delgada esta estimación visual en el Tipo I (85.7%), comparado con el Tipo III (60.0%) principalmente.
- (2) El Índice cortical mandibular donde en el análisis previo ya se vio mayor presencia de casos C3, se ha comprobado que estos aparecen sobre todo dentro del Tipo II

(55.6%) y del tipo IV (40.0%) en comparación con el Tipo I. Las diferencias no alcanzan significación estadística de nuevo ($p>.05$) aunque puede deberse a lo reducido del N, puesto que el tamaño del efecto (moderado: casi del 6%) podemos tomarlo como un buen indicio de la tendencia que acabamos de comentar.

- (3) En la Dimensión Fractal del hueso cortical, se mantiene la gran similitud entre los valores medios, que no alcanza significación estadística ($p>.05$) y que se corresponde con un efecto pequeño (2.5%). Por tanto no tenemos evidencias estadísticas suficientes, ni sospechas, de la existencia de relación de esta variable con el tipo de O.I.
- (4) Y por último, en el Ancho cortical mandibular tampoco se alcanza la significación estadística ($p>.05$) pero el tamaño del efecto (moderado-alto: 11.3%) es un buen indicio de una posibles relación. Los valores medios nos indican que este ancho sería mayor en el Tipo III comparado con los otros tipos. Y aunque parece que de nuevo habría diferencias en la variabilidad de los grupos, en este caso el Test de Levene no la detecta, $p>.05$ (valor=0.25; p-valor=.781).

Tabla 8: *Análisis intergrupo.* Diferencias en las variables de los parámetros radiológicos, en función de la gravedad de la O.I. (N=21).

VARIABLE	GRAVEDAD DE LA O.I.			Test de contraste		Tamaño del efecto R ²
	Tipo I (n=7)	Tipo III (n=9)	Tipo IV (n=5)	Valor	P-valor	
SVE – ESTIM. VISU. ANCHO CORTICAL				1.08 NS	.581	.052
<i>Delgada</i>	85.7 % (6)	77.8 % (7)	60.0 % (3)			
<i>No delgada</i>	14.3 % (1)	22.2 % (2)	40.0 % (2)			
ÍNDICE CORTICAL MANDIBULAR				2.50 NS	.646	.059
<i>C1</i>	14.3 % (1)	0.0 % (0)	20.0 % (1)			
<i>C2</i>	57.1 % (4)	44.4 % (4)	40.0 % (2)			
<i>C3</i>	28.6 % (2)	55.6 % (5)	40.0 % (2)			
FD HUESO CORTICAL				0.42 NS	.660	.025
<i>Media (D.E.)</i>	1.8817 (0.0498)	1.8808 (0.0465)	1.8551 (0.0757)			
<i>Rango</i>	1.79 / 1.94	1.81 / 1.95	1.73 / 1.92			
ANCHO CORTIC. MANDIBUL.				1.14 NS	.340	.113
<i>Media (D.E.)</i>	2.5439 (0.6384)	3.0399 (0.6185)	2.5718 (1.000)			
<i>Rango</i>	1.90 / 3.67	1.80 / 3.92	1.43 / 4.16			

N.S. = NO significativo

Diferencias en función de la cantidad de ingesta de ciclos de fármaco

En este apartado, la pérdida de sujetos es aún mayor puesto que además de analizar solamente al grupo de 21 casos O.I., de entre ellos tenemos 8 de los que se desconoce la cantidad de fármaco que han tomado (fig. 12). Por tanto este estudio se reduce a solamente 13 pacientes.

Los resultados de los test de contraste se resumen en la tabla 9 y de ellos se deduce que:

- (1) Los resultados en las dos variables categóricas, a pesar de que pueda parecer que existe alguna diferencia, no pueden ser tenidos en cuenta dado lo reducido del N y que por ello la variación de 1 solo caso modificaría muy notablemente los porcentajes a comparar. Por tanto de ellos, no se ha tomado conclusión alguna.
- (2) Mientras que por su lado en las dos variables cuantitativas, se observan valores medios muy similares entre ambos grupos, por lo que falta de significación estadística ($p > .05$) junto a tamaños del efecto casi nulos ($< 1\%$) son indicativos sólidos de la ausencia de relación entre estas variables y la cantidad de tratamiento que han recibido los casos O.I.

Tabla 9: Análisis intergrupo. Diferencias en las variables de los parámetros radiológicos, en función de la cantidad de ciclos de tratamiento de la O.I. (N=13).

VARIABLE	CICLOS DE TRATAMIENTO		Test de contraste		Tamaño del efecto R ²
	Pocos (n=5)	Muchos (n=8)	Valor	P-valor	
SVE – ESTIM. VISU. ANCHO CORTICAL			0.44 ^{NS}	.506	.034
<i>Delgada</i>	80.0 % (4)	62.5 % (5)			
<i>No delgada</i>	20.0 % (1)	37.5 % (3)			
ÍNDICE CORTICAL MANDIBULAR			2.30 ^{NS}	.317	.176
<i>C1</i>	20.0 % (1)	12.5 % (1)			
<i>C2</i>	60.0 % (3)	25.0 % (2)			
<i>C3</i>	20.0 % (1)	62.5 % (5)			
FD HUESO CORTICAL			0.42 ^{NS}	.842	.004
<i>Media (D.E.)</i>	1.8735 (0.0871)	1.8663 (0.0410)			
<i>Rango</i>	1.73 / 1.94	1.79 / 1.91			
ANCHO CORTIC. MANDIBUL.			1.14 ^{NS}	.933	.001
<i>Media (D.E.)</i>	2.8234 (0.4044)	2.7834 (0.9745)			
<i>Rango</i>	2.46 / 3.36	1.43 / 4.16			

N.S. = NO significativo

Para completar este estudio, se decidió incorporar a los sujetos del grupo de cuasi-control y repetir el análisis con estos tres grupos solamente en las variables cuantitativas. Los resultados (tabla 10) nos llevan a concluir que no tenemos suficientes evidencias estadísticas ($p > .05$ y efectos muy pequeños) como para poder sospechar que exista alguna relación entre la cantidad de tratamiento administrado y los valores medios de la Dimensión fractal del hueso cortical y del Ancho cortical mandibular.

Tabla 10: Análisis intergrupo. Diferencias en las variables de los parámetros radiológicos, en función de la gravedad de la O.I. (N=21).

VARIABLE		CICLOS DE TRATAMIENTO			Test de contraste		Tamaño del efecto R ²
		SIN Tto (n=20)	Pocos (n=5)	Muchos (n=8)	Valor	P-valor	
FD HUESO CORTICAL	Media (D.E.)	1.8916 (0.0427)	1.8735 (0.0871)	1.8663 (0.0410)	0.81 ^{NS}	.454	.021
	Rango	1.83 / 1.97	1.73 / 1.94	1.79 / 1.91			
ANCHO CORTIC. MANDIBUL.	Media (D.E.)	3.0255 (0.4197)	2.8234 (0.4044)	2.7834 (0.9745)	0.58 ^{NS}	.568	.017
	Rango	2.42 / 3.86	2.46 / 3.36	1.43 / 4.16			

N.S. = NO significativo

Diferencias en función del género y edad

Para terminar con el presente estudio estadístico, se procedió a comparar las variables de los parámetros estudiados en función del género y el rango de edad de los participantes en esta investigación.

Diferencias en función del género

En función del género, los resultados encontrados han sido que no hay ninguna evidencia estadística que nos haga pensar que el sexo es un factor diferencial que produzca alguna diferencia en estas variables.

Tabla 11: Análisis intergrupo. Diferencias en las variables de los parámetros radiológicos, en función del género de los participantes. (N=41).

VARIABLE		Muestra total (N=41)	GRUPO		Test de contraste	
			MUJERES (n=17)	HOMBRES (n=24)	Valor	P-valor
SVE – ESTIM. VISU. ANCHO CORTICAL					1.06 ^{NS}	.303
	Delgada	73.2 % (30)	64.7 % (11)	79.2 % (19)		
	No delgada	26.8 % (11)	35.3 % (6)	20.8 % (5)		
ÍNDICE CORTICAL MANDIBULAR					0.32 ^{NS}	.851
	C1	34.1 % (14)	35.3 % (6)	33.3 % (8)		
	C2	43.9 % (18)	47.1 % (8)	41.7 % (10)		
	C3	22.0 % (9)	17.6 % (3)	25.0 % (6)		
FD HUESO CORTICAL	Media (D.E.)	1.8831 (0.0488)	1.8874 (0.0340)	1.8800 (0.0575)	-0.48 ^{NS}	.635
ANCHO CORTIC. MANDIBUL.	Media (D.E.)	2.8911 (0.6076)	2.9258 (0.5927)	2.8665 (0.6294)	-0.30 ^{NS}	.763

N.S. = NO significativo

Diferencias en función de la edad

Para realizar la misma comprobación anterior pero con la edad, se ha procedido previamente a dicotomizar a este factor por la mediana (criterio habitual en estadística). De esta manera se han generado dos grupos: uno con los 27 participantes de hasta 11 años que es el valor de mediana (incluido) y el otro con los restantes casos a partir de los 12 años.

Realizado el correspondiente contraste, los resultados (tabla 12) nos indican que:

- (1) Hay diferencias altamente significativas ($p < .01$) en la Estimación visual, que llevan a concluir que hay más casos del tipo delgado entre los participantes de menor edad (88.9% vs 42.9%)
- (2) Hay diferencias significativas ($p < .05$) en el Índice cortical mandibular, siendo más presente el tipo C1 en los de más edad (64.3% vs 18.5%) a la par que es más frecuente el tipo C2 entre los menores de 12 años (55.6% vs 21.4%). Los de tipo C3 son similares en ambos grupos de edad.
- (3) No hay diferencias entre las medias que alcancen la significación estadística ($p > .05$) en las variables de medición cuantitativa: FD y MCW.

Tabla 12: *Análisis intergrupo.* Diferencias en las variables de los parámetros radiológicos, en función de la edad de los participantes. (N=41).

VARIABLE	Muestra total (N=41)	GRUPO		Test de contraste	
		<=11 años (n=27)	>= 12 años (n=14)	Valor	P-valor
SVE – ESTIM. VISU. ANCHO CORTICAL				9.95**	.002
Delgada	73.2 % (30)	88.9 % (24)	42.9 % (6)		
No delgada	26.8 % (11)	11.1 % (3)	57.1 % (8)		
ÍNDICE CORTICAL MANDIBULAR				8.67 *	.013
C1	34.1 % (14)	18.5 % (5)	64.3 % (9)		
C2	43.9 % (18)	55.6 % (15)	21.4 % (3)		
C3	22.0 % (9)	25.9 % (7)	14.3 % (2)		
FD HUESO CORTICAL	Media (D.E.)	1.8831 (0.0488)	1.8788 (0.0543)	1.89152 (0.0363)	-0.76 ^{NS} .450
ANCHO CORTIC. MANDIBUL.	Media (D.E.)	2.8911 (0.6076)	2.7885 (0.5308)	3.0889 (0.7130)	-1.53 ^{NS} .135

N.S. = NO significativo * = Significativo ** = Altamente significativo

Estas diferencias explicadas por la edad en las dos primeras variables, podrían hacernos sospechar que esta variable se convertiría en un posible factor de confusión en los siguientes análisis. Pero, como previamente (tabla 6) se ha comprobado que los grupos están equilibrados (tanto en edad como en sexo) queda descartada esta situación.

DISCUSIÓN

Hasta donde tienen constancia los autores, el primer estudio que evaluó los índices radiomorfométricos en las ortopantomografías así como la dimensión fractal realizadas en niños con OI en comparación con niños con DMO normal, fue el de Apolinario y col en 2015 y en 2016. Sin embargo, a lo largo de los años se han llevado a cabo múltiples estudios que abordaron la correlación entre la DMO en adultos en radiografías panorámicas (32,34–39,41–48), postulando que se trata de una herramienta de detección factible para la identificación de masa ósea, requiriendo una investigación más profunda que cubra una población infantil con DMO baja.

Este estudio similar al realizado por Apolinario y col en 2015 y 2016, cuyo fin fue evaluar los índices radiomorfométricos y DF en niños con OI para comprobar los posibles alteraciones en las corticales mandibulares en referencia al tratamiento recibido con pamidronato (PAM).

Una de las limitaciones de nuestra investigación es que fue retrospectivo en el tiempo, condicionando la disponibilidad de los datos, y además, que la muestra del estudio fue, por diversos motivos, acotada. Requiriendo de un mayor número de pacientes para nuestra muestra, encaminada a una investigación futura más completa y extrapolable a la población de estudio, que son los niños con OI.

La metodología empleada en este estudio fue muy similar a la de Apolinario y col 2016, aunque el tamaño de la muestra fue diferente, tratándose nada más que del triple de nuestra muestra de estudio (pacientes con OI), un total de 62 pacientes. Por otra parte, las técnicas para medir la DF, la ubicación y el tamaño de las ROI fue el mismo.

En nuestra investigación se ha comprobado que los grupos control y de estudio están equilibrados con respecto a la edad y al sexo, quedando descartada cualquier tipo de correlación que pueda influir en el resultado. Debemos destacar, que además en los artículos de Apolinario y col 2015 y en 2016, los sujetos de estudio fueron explorados radiográficamente en varias ocasiones, viendo la evolución del tratamiento a lo largo de los años, mientras que en nuestro estudio hemos seleccionado pacientes al azar, con una única prueba diagnóstica sin poder hacer comparación en el transcurso del tiempo para valorar la evolución.

En nuestro estudio al igual que en el de Apolinario y col 2016 y Sindeaux y col en 2014, utilizamos las radiografías panorámicas digitalizadas y el método de recuento de cajas para el cálculo de la FD, siendo el más utilizado por los estudios anteriores por su disponibilidad y sencillez.

Asimismo, la población infantil seleccionada para nuestro estudio no fue sometida en su totalidad a exámenes de densitometría ósea (DXA), impidiendo la comparación de nuestros resultados en las radiografías panorámicas con la DXA correspondiente. Taguchi y col 2011 postularon que los dentistas deberían encaminar a los pacientes a realizar densitometrías óseas cuando en las radiografías panorámicas se evidencie erosión extensa en la cortical inferior del borde mandibular o cuando el espesor cortical es inferior a 3 mm (40,50).

Igualmente, las radiografías panorámicas se habían realizado en diferentes épocas y edades entre los niños, puesto que se tomaron dependiendo de la necesidad diagnóstica que presentaba en ese momento, y la fecha varía.

Debemos destacar que en la investigación realizada por Apolinario y col en 2015 y 2016, las ortopantomografías de los pacientes con OI incluidos en el estudio fueron tomadas en diferentes momentos de la vida del paciente, durante el ciclo de pamidronato (PAM), observándose las posibles alteraciones óseas antes y después del tratamiento con más o menos ciclos en las radiografías.

En general, los resultados de la presente investigación mostraron que la relación entre la FD y MCW en el grupo de OI propicia una relación de una intensidad leve, en la que la evidencia estadística es insuficiente, y menos en el grupo control.

En el artículo de Apolinario y col 2016 demostraron la existencia de una relación entre la medida FD y la MCW pero no en todos los grupos de edad, siendo menos significativo en el grupo de 11 a 14 años, justificando sus resultados en que en ese rango de edad había recibido más cantidad de ciclos de pamidronato (PAM) que al principio del tratamiento.

La relación existente entre la FD y la MCW ilustrada en nuestros resultados como estadísticamente insuficiente, puede explicarse en la cantidad de datos incompletos en cuanto a la ingesta de fármacos y en una muestra de estudio reducida para poder ver una correlación tan destacable.

Sin embargo, con respecto al MCW en relación con la presencia de OI, si se ha encontrado un valor medio inferior en este grupo de sujetos en comparación al grupo control. Suscitando una posible tendencia de los sujetos con OI a presentar, generalmente, menos valores en MCW que los niños con DMO normal. Cabe destacar también, que se aprecia un indicio de relación entre la severidad de la enfermedad y el valor de MCW, siendo mayores los valores de MCW en OI tipo III. Al contrario que en el estudio de Apolinario y col 2016, cuyo valor de MCW aumentó mayormente y con mayor variabilidad para el tipo IV (2).

En referente a la medida de FD en el hueso trabecular (ROI 1 y 2), se observó que se trataba en todos los sujetos de una constante ya que presentaban el mismo valor en toda la muestra y se excluyeron del estudio.

Al igual que en el estudio de Apolinario y col 2015, los resultados no fueron estadísticamente significativos entre los tipos de OI respecto al hueso trabecular, concluyendo que pueden existir dos factores que puedan explicar dicho efecto: el primero es la probabilidad de que el hueso trabecular no refleje la microarquitectura de la mandíbula como en el resto de los huesos, y el segundo es que el principal efecto de la medicación con antirresortivos es sobre el ancho del hueso cortical, teniendo poco efecto sobre el espesor del hueso trabecular (49). Esto lo corrobora también la investigación realizada por Sindeaux y col 2014, cuyos resultados sugirieron que las mediciones tomadas en el hueso cortical eran más fiables que las mediciones hechas en el hueso trabecular para discriminar entre pacientes con DMO normal y pacientes osteoporóticos (37).

Por consiguiente, en nuestro estudio, la medida de FD en el hueso cortical basal (ROI 3) presentó una media ligeramente inferior en el grupo de niños OI, pero no la suficiente como para aceptar que la FD difiere entre los casos de OI y los casos con DMO

normal. Menos aún se sospecha de la existencia de correlación con el tipo o severidad de la OI.

Pese a que se ha demostrado que la FD es una medida eficiente para evaluar la calidad ósea en varios espacios óseos, diversas investigaciones han mostrado resultados controvertidos al analizar la FD en radiografías panorámicas en pacientes con osteoporosis (51).

Tenemos que tener en cuenta que la FD sólo se puede comparar de forma fiable cuando se utilizan radiografías con la misma resolución espacial y las mismas técnicas de procesamiento y análisis de imágenes, según se refleja en varios estudios (37).

En cuanto a los índices cualitativos, la SVE y MCI, si se presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia o ausencia de OI, la severidad de la enfermedad, la ingesta de ciclos de los fármacos antirresortivos y en función de la edad.

En la mayoría de la muestra, la SVE es delgada y el MCI presenta más casos de C2, seguidos de C1 y menos presentes los C3. Mientras que, en el estudio de Apolinario y col 2016, la SVE fue en su mayoría no delgadas consecuencia de la ingesta de varios ciclos de pamidronato, afirmando que el grosor cortical mandibular aumenta tras los primeros años de administración.

La SVE no presentó diferencias estadísticamente significativas que permitan diferenciar a los casos de OI de los sujetos del grupo control, que podemos justificar en que al tratarse de población infantil, el ancho de la corteza mandibular inferior es más delgada, especialmente en niños más pequeños, debido al crecimiento mandibular.

Sin embargo, si que existe un indicador de posible relación entre la SVE más delgada y la severidad de la enfermedad, encontrándose mayormente en el tipo I y III, respectivamente.

Si bien, Leite y col 2008 afirma que la estimación visual puede predecir el diagnóstico de osteoporosis clasificándose en espesor normal, intermediario y muy fino (50).

En cambio, el MCI si presenta correlación con la presencia de la OI, siendo el tipo C2 mucho más frecuente dentro del grupo de estudio, mientras que el tipo C1 es bastante más usual entre los niños del grupo control. En función de la gravedad de la enfermedad, los casos C3 aparecen sobre todo dentro del tipo II y IV en comparación con el tipo I. Los sujetos de tipo C2 son similares en ambos grupos.

Recopilando, una simple estimación visual (SVE) y la medida del índice cortical mandibular (MCI), sin la necesidad de utilizar herramientas o programas sofisticados, pueden sugerir cuales serán las alteraciones óseas previstas en relación con el tratamiento con antirresortivos en niños con OI, visto en radiografías panorámicas seriadas a lo largo del tiempo (35).

Se ha denotado que dentro de la medida MCI, se encuentra más presente la tipo C1 en los sujetos de mayor edad, así como el tipo C2 entre los menores de 12 años, y los tipos C3 similares en ambos grupos. Esto se puede explicar por lo que comentábamos anteriormente de que el ancho cortical mandibular inferior se encuentra en desarrollo y debido a esto lo encontramos ligeramente más poroso y con defectos semilunares en los pacientes de menor edad, y en los de mayor edad es más liso y continuo (48,52).

Los resultados obtenidos en función de la cantidad de ingesta de fármacos antirresortivos, destacamos que existen evidencias no significativas estadísticamente que nos hacen sospechar que existe relación entre la cantidad de ciclos administrados a los pacientes con OI y los valores medios de la dimensión fractal del hueso cortical y el ancho cortical mandibular. Presentándose valores ligeramente inferiores en estas variables en los pacientes de estudio que han recibido mayor número de ciclos en comparación con los que han ingerido menos o los que no han recibido tratamiento directamente. La explicación que podemos ofrecer a este hallazgo es que los pacientes con OI que estaban recibiendo tratamiento con bifosfonatos presentaban MCW y FD con valores más bajos, tratándose de pacientes con una mayor severidad de la enfermedad que requirieran de abundantes ciclos que a largo plazo podrían observarse mejoras en las variables.

Como ya hemos mencionado en el apartado de la introducción, el mecanismo de acción de los bifosfonatos no es el mismo en la población infantil que en la población adulta, puesto que los huesos de los niños son tejidos que se encuentran en estado de crecimiento y su reacción a la ingesta del fármaco es diferente que la de los huesos del adulto. Esta disparidad, no permite la extrapolación de nuestros resultados con respecto a los tratamientos antirresortivos administrados sobre el hueso cortical en adultos.

Las investigaciones realizadas en población adulta, han demostrado una clara correlación entre la edad, MCW y DMO (40,50,53). La medición de MCW en las radiografías panorámicas se ha demostrado que es precisa para identificar pacientes con DMO baja en múltiples estudios (52,54), debido a que la cortical mandibular inferior es notoriamente visible, y es una de las estructuras más adecuadas para el objetivo mencionado.

Por consiguiente, es necesario realizar más investigaciones, utilizando una muestra más amplia, en las que se evalúen la correlación entre las medidas tomadas en las radiografías panorámicas y la DMO en la población infantil. Así, podremos afirmar si dicha exploración radiológica puede utilizarse como método de previsualización diagnóstica de los cambios óseos resultantes del tratamiento percibido con bifosfonatos y poder también predecir el riesgo de fracturas por osteoporosis. De esta forma, esta táctica tendría como aplicabilidad clínica en la clínica odontológica, derivar a los pacientes infantiles con OI a profesionales médicos para exploraciones complementarias.

CONCLUSIONES

A raíz de los resultados obtenidos, redactamos las siguientes conclusiones:

1. Las variables de la dimensión fractal (FD) en el hueso trabecular, correspondiente a las ROI 1 y 2, se han comportado como una constante, presentando un valor similar en los sujetos de ambas muestras (estudio y control).
2. La dimensión fractal (FD) del hueso cortical basal es inferior en el grupo de estudio (OI), aunque la diferencia no alcanza la significación estadística. De igual modo, las diferencias encontradas dentro del grupo de estudio, en razón de la severidad de la enfermedad, tampoco alcanzan el nivel de significación estadística.
3. El valor promedio del ancho cortical mandibular (MCW) ha sido menor en los niños con OI con respecto al grupo control.
4. Respecto a la cantidad de fármaco administrado, se ha denotado que en el grupo de OI, los pacientes que han recibido un mayor número de ciclos, las variables ancho cortical mandibular y dimensión fractal han sido ligeramente inferiores que en los que han recibido pocos ciclos, y más destacable en comparación con el grupo control. Suscitando una posible relación entre la cantidad del fármaco administrado y los valores medios de la dimensión fractal y del ancho cortical mandibular.
5. El análisis de relación entre las variables dimensión fractal (FD) y anchura cortical mandibular (MCW) ha mostrado una baja correlación tanto en el grupo de estudio como en el grupo control.
6. En última instancia, considero necesario realizar un futuro estudio con un mayor número de pacientes, a los que se le pueda realizar un seguimiento a largo plazo, valorando la evolución de los fármacos antirresortivos administrados para el tratamiento de la OI en cada sujeto de estudio, con el fin de ver los cambios óseos resultantes en las ortopantomografías y obtener diferencias más notables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez R, García R, López J, Gutiérrez A, González M, Vázquez R, et al. Densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta. *Revista Española de Medicina Nuclear*. enero de 2003;22(4):224-8.
2. Apolinário AC, Sindeaux R, de Souza Figueiredo PT, Guimarães ATB, Acevedo AC, Castro LC, et al. Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dentomaxillofacial Radiology*. abril de 2016;45(4):20150400.
3. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics*. 1 de abril de 1979;16(2):101-16.
4. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. septiembre de 2011;7(9):540-57.
5. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet*. junio de 2014;164(6):1470-81.
6. Bregou B, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate L, Pioletti D, Zambelli P. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 20 de junio de 2016 [citado 28 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://doi.emh.ch/smw.2016.14322>
7. Lim J, Grafe I, Alexander S, Lee B. Genetic causes and mechanisms of Osteogenesis Imperfecta. *Bone*. septiembre de 2017;102:40-9.
8. Morello R. Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biology*. octubre de 2018;71-72:294-312.
9. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*. abril de 2004;363(9418):1377-85.
10. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect of Treatment Discontinuation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. abril de 2006;91(4):1268-74.

11. Gutiérrez-Diez MP. Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas. Revista Española Endocrinología Pediátrica [Internet]. mayo de 2013 [citado 28 de agosto de 2020];(4 Suppl). Disponible en: <http://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2013.Mar.160>
12. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. Current Opinion in Pediatrics. diciembre de 2019;31(6):708-15.
13. Marini JC, Blissett AR. New Genes in Bone Development: What's New in Osteogenesis Imperfecta. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 de agosto de 2013;98(8):3095-103.
14. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe AD, et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Primers. diciembre de 2017;3(1):17052.
15. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. The Lancet. abril de 2016;387(10028):1657-71.
16. Gimeno-Martos S, Pérez-Riera C, Guardiola-Villarraig S. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: UNA ENFERMEDAD RARA EN LA COMUNITAT VALENCIANA (*). Rev Esp Salud Pública. :10.
17. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 28 de agosto de 2020]. p. CD005088.pub3. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005088.pub3>
18. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 19 de octubre de 2016 [citado 28 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005088.pub4>
19. Glorieux FH. Treatment of Osteogenesis Imperfecta: Who, Why, What? Horm Res Paediatr. 2007;68(5):8-11.

20. Majorana A, Bardellini E, Brunelli PC, Lacaita M, Cazzolla AP, Favia G. Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta: a clinical and ultrastructural study. *International Journal of Paediatric Dentistry*. marzo de 2010;20(2):112-8.
21. Hall RK, Manière M-C, Palamara J, Hemmerlé J. Odontoblast Dysfunction in Osteogenesis Imperfecta: An LM, SEM, and Ultrastructural Study. *Connective Tissue Research*. enero de 2002;43(2-3):401-5.
22. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 1 de noviembre de 2002;110(9):1293-9.
23. Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic Pamidronate Therapy in Children with Osteogenesis Imperfecta: Results of Treatment and Follow-up After Discontinuation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]*. enero de 2008 [citado 28 de agosto de 2020];21(1). Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2008.21.1/jpem.2008.21.1.63/jpem.2008.21.1.63.xml>
24. Marginean O, Tamasanu RC, Mang N, Mozos I, Brad GF. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *DDDT*. agosto de 2017;Volume 11:2507-15.
25. Sillence DO. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: Genetic and molecular correlation. *Pediatr Radiol*. noviembre de 1994;24(6):427-30.
26. O'Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. febrero de 1999;87(2):189-96.
27. Ríos Rodenas M. La unión craneocervical en el paciente con osteogénesis imperfecta. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2016.
28. Huber MA. Osteogenesis imperfecta. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. marzo de 2007;103(3):314-20.

29. Chang P-C, Lin S-Y, Hsu K-H. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *The European Journal of Orthodontics*. 1 de junio de 2007;29(3):232-7.
30. Semler O, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: Correlation to clinical findings and genotype. *Am J Med Genet*. 25 de junio de 2010;152A(7):1681-7.
31. Shields ED, Bixler D, El-Kafrawy AM. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Archives of Oral Biology*. abril de 1973;18(4):543-IN7.
32. Göller Bulut D, Bayrak S, Uyeturk U, Ankarali H. Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *BJR*. noviembre de 2018;91(1091):20180442.
33. Hwang JJ, Lee J-H, Han S-S, Kim YH, Jeong H-G, Choi YJ, et al. Strut analysis for osteoporosis detection model using dental panoramic radiography. *Dentomaxillofacial Radiology*. octubre de 2017;46(7):20170006.
34. Graham J. Detecting low bone mineral density from dental radiographs: a mini-review. *ccmbm* [Internet]. 2015 [citado 28 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=f5d20adb2f901985925a7efb6b5ed2e2>
35. Kinalski MA, Boscatto N, Damian MF. The accuracy of panoramic radiography as a screening of bone mineral density in women: a systematic review. *Dentomaxillofacial Radiology*. febrero de 2020;49(2):20190149.
36. Paulsson-Björnsson L, Adams J, Bondemark L, Devlin H, Horner K, Lindh C. The impact of premature birth on the mandibular cortical bone of children. *Osteoporos Int*. febrero de 2015;26(2):637-44.
37. Sindeaux R, Figueiredo PT de S, de Melo NS, Guimarães ATB, Lazarte L, Pereira FB, et al. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas*. febrero de 2014;77(2):142-8.

38. Alonso MBCC, Cortes ARG, Camargo AJ, Arita ES, Haiter-Neto F, Watanabe PCA. Assessment of Panoramic Radiomorphometric Indices of the Mandible in a Brazilian Population. *ISRN Rheumatology*. 2011;2011:1-5.
39. Calciolari E, Donos N, Park JC, Petrie A, Mardas N. Panoramic Measures for Oral Bone Mass in Detecting Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent Res*. marzo de 2015;94(3_suppl):17S-27S.
40. Devlin H, Horner K. Mandibular Radiomorphometric Indices in the Diagnosis of Reduced Skeletal Bone Mineral Density. *Osteoporosis International*. 1 de mayo de 2002;13(5):373-8.
41. Ardakani FE, Owlia MB, Hesami S, Hosseini P. Digital Panoramic Radiography as a Useful Tool for Detection of Bone Loss: A Comparative Study. :7.
42. Hastar E, Yilmaz HH, Orhan H. Evaluation of Mental Index, Mandibular Cortical Index and Panoramic Mandibular Index on Dental Panoramic Radiographs in the Elderly. *Eur J Dent*. enero de 2011;05(01):060-7.
43. Kavitha MS, Asano A, Taguchi A, Kurita T, Sanada M. Diagnosis of osteoporosis from dental panoramic radiographs using the support vector machine method in a computer-aided system. *BMC Med Imaging*. diciembre de 2012;12(1):1.
44. Muramatsu C, Matsumoto T, Hayashi T, Hara T, Katsumata A, Zhou X, et al. Automated measurement of mandibular cortical width on dental panoramic radiographs. *Int J CARS*. noviembre de 2013;8(6):877-85.
45. Nagi R. Relationship Between Femur Bone Mineral Density, Body Mass Index and Dental Panoramic Mandibular Cortical Width in Diagnosis of Elderly Postmenopausal Women With Osteoporosis. *JCDR [Internet]*. 2014 [citado 28 de agosto de 2020]; Disponible en: http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=8&page=ZC36&issn=0973-709x&id=4748
46. Passos JS, Gomes Filho IS, Sarmiento VA, Sampaio DS, Gonçalves FP, Coelho JMF, et al. Women with low bone mineral density and dental panoramic radiography: Menopause. junio de 2012;19(6):704-9.

47. Taguchi A. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. *Oral Diseases*. mayo de 2010;16(4):316-27.
48. Vlasidis KZ, Damilakis J, Velegrakis GA, Skouteris CA, Fragouli I, Goumenou A, et al. Relationship between BMD, dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover in diagnosis of osteoporosis. *Maturitas*. marzo de 2008;59(3):226-33.
49. Apolinário AC, Figueiredo PT, Guimarães AT, Acevedo AC, Castro LC, Paula AP, et al. Pamidronate Affects the Mandibular Cortex of Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Dent Res*. marzo de 2015;94(3_suppl):95S-102S.
50. Leite AF, Figueiredo PT de S, Guia CM, Melo NS, Paula AP de. Radiografia panorâmica: instrumento auxiliar no diagnóstico da osteoporose. *Rev Bras Reumatol*. agosto de 2008;48(4):226-33.
51. Oliveira ML, Pedrosa EFNC, Cruz AD, Haiter-Neto F, Paula FJA, Watanabe PCA. Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in postmenopausal osteoporotic Brazilian women. *Clin Oral Invest*. noviembre de 2013;17(8):1847-53.
52. Deguchi T, Yoshihara A, Hanada N, Miyazaki H. Relationship between mandibular inferior cortex and general bone metabolism in older adults. *Osteoporos Int*. julio de 2008;19(7):935-40.
53. Dutra V, Yang J, Devlin H, Susin C. Radiomorphometric indices and their relation to gender, age, and dental status. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. abril de 2005;99(4):479-84.
54. Dutra V, Susin C, da Costa NP, Veeck EB, Bahlis A, Fernandes A da RC. Measuring cortical thickness on panoramic radiographs: A validation study of the Mental Index. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. noviembre de 2007;104(5):686-91.

ANEXOS

ANEXO 1. Colaboración Fundación AHUCE

El presente TRABAJO FIN DE MÁSTER EN CC ODONTOLÓGICAS, se halla encuadrado dentro de la línea de investigación relativa a la “Contribución de las repercusiones orales y craneofaciales al diagnóstico actual de la Osteogénesis Imperfecta y a su modulación terapéutica”. Dirigido por el Dr. M Joaquín de Nova García

Ha sido patrocinado por la FUNDACIÓN AHUCE, en el marco de colaboración vigente entre dicha Fundación y la UNIVERSIDAD COMPLUTENSE, en virtud de un Convenio firmado el 1 de diciembre de 2017



CONVENIO DE COLABORACIÓN
ENTRE LA
FUNDACIÓN AHUCE
Y LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

En Madrid, a 1 de diciembre de 2017.

ANEXO 2. Consentimiento Informado.

CÓDIGO.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO / ASENTIMIENTO DEL MENOR

Doy mi consentimiento para la exploración odontológica de mi hijo/a:
.....(*), y formar parte de un estudio cuyo objetivo es la investigación de las repercusiones orales y craneofaciales de la Osteogénesis Imperfecta, y que llevan a cabo Profesores Odontopediatras de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid (Curso de Postgrado: Especialista en odontología integrada en el niño con necesidades especiales), en colaboración con Pediatras del Hospital Universitario de Getafe.

Se me ha explicado que la exploración será realizada por Médicos Estomatólogos y Odontólogos, especialistas en Odontopediatría, y consistirá en un examen clínico de la boca, y una exploración radiográfica, que consta de una radiografía panorámica, para el diagnóstico de alteraciones no visibles al examen clínico y, si hay alguna maloclusión que requiere tratamiento correctivo, una teleradiografía lateral de cráneo para el diagnóstico ortodóncico.

Me comunicarán todos aquellos hallazgos relevantes para su salud y, en su caso, las orientaciones terapéuticas adecuadas.

Durante todo el proceso se protegerá la máxima confidencialidad del niño/a mediante un código numérico, respetando la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal, 15/1999 de 13 de diciembre.

Soy consciente de mi participación voluntaria y de la posibilidad de renunciar a formar parte del estudio en cualquier momento.

Madrid, a de..... de 200.....

Nombre del firmante:.....

DNI:..... Firma:.....

Nombre del informante /médico/odontólogo:.....

DNI /nº de Colegiado:..... Firma:.....

(*) El niño recibirá información adaptada a su nivel de entendimiento y se le solicitará su asentimiento y consentimiento, en mayores de 11 años.

ANEXO 3. Comité de ética.



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 13/033-E

22 de febrero de 2013

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 y una vez resueltas las aclaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: *"Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos"*

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el Dr. M. Joaquín de Nova García como investigador principal en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de febrero de 2013

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

